

**Blutdruckmessungen an gesunden und
nephritiskranken Ratten im Einzelexperiment
und im Parabioseversuch**

Werner Lotz

1964

Aus der 1. Medizinischen Universitätsklinik
Frankfurt am Main

(Direktor: Prof. Dr. med. F. Hoff)

Blutdruckmessungen an gesunden und nephritiskranken
Ratten im Einzelexperiment und im Parabioseversuch.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Werner Lotz aus Frankfurt am Main
Frankfurt/M. 1963



Dekan: Prof. Dr. J. Frey
Referent: Privatdozent Dr. K. Schöffling
Korreferent: Prof. Dr. W. Rotter
Mündliche Prüfung: 18.3.64

Herrn Dozent Dr. K. SCHÖFFLING, Oberarzt der 1. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt am Main, danke ich für die Überlassung des Themas und die mir bei der Arbeit gewährte Unterstützung. Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. E. F. PFEIFFER und Herrn Dr. med. H. DITSCHUNEIT, die mir während der Untersuchungen mit Rat und Tat zur Seite standen und bei der Zusammenstellung der Literatur behilflich waren.

Herrn Dr. med. K. FEDERLIN, 1. Medizinische Universitätsklinik Frankfurt am Main, der die pathologisch-anatomischen Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit ausführte, und Herrn Dozent Dr. I. OTTO aus der Universitätsaugenklinik Frankfurt am Main (Direktor: Prof. Dr. med. R. THIEL), der die Augen der Versuchstiere untersuchte, möchte ich an dieser Stelle ebenfalls danken.

Gliederung

I. Einleitung und Fragestellung

II. Versuchsanordnung und Methodik

- A) Versuchsanordnung
- B) Methode der Blutdruckmessung
- C) Herstellung des nephrotoxischen Serums
- D) Durchführung der Parabioseoperationen
- E) Urinuntersuchung auf Eiweiß
- F) Augenhintergrundsuntersuchungen
- G) Histologische Untersuchungen der Nieren

III. Ergebnisse

- A) Normalratten
- B) Nephritiskranke Ratten
- C) Parabiose zwischen Normalratten und nephritiskranken Ratten
- D) Parabiose zwischen Normalratten

IV. Besprechung

V. Zusammenfassung

VI. Literatur

VII. Lebenslauf

I. Einleitung und Fragestellung

Seit der Wiederentdeckung der Nephrotoxinnephritis durch MASUGI im Jahre 1930 steht der experimentellen Nierenforschung ein ausgezeichnetes Modell zur Verfügung, das sowohl Untersuchungen über Entstehung und Verlauf verschiedener Nierenerkrankungen als auch Vergleiche mit der menschlichen Nephritis erlaubt (Masugi 1934, Weiss 1935, Smadel 1936, Tsui 1936, Arnolt und Mitarb. 1937, Ehrich und Mitarb. 1937, Hamori und Koranyi 1938, Braun-Menendez und Mitarb. 1940, Kay 1940 und 1942, Sarre und Wirtz 1942, Seegal 1957, Pfeiffer und Merrill 1962). 1933 erzeugte MASUGI durch Injektion eines nephrotoxischen Antiserums Nierenveränderungen an Kaninchen und Ratten. Klinische und serologische Untersuchungen der letzten Jahrzehnte ergaben, daß zwischen der experimentellen Nephritis dieser beiden Tierarten Unterschiede bestehen. Beim Kaninchen führt die Injektion nephrotoxinhaltigen Antiserums zunächst nur zur Bildung eines sogenannten "harmless complex" (Kay 1940 und 1942), daß heißt zu einer reaktionslosen Fixation von Antikörpern mit dem gleichzeitig mitinjizierten Fremdserum am Nierenparenchym. Erst nach 5 Tagen, in denen gegen das Fremdserum Antikörper gebildet werden und nachdem es dann zur Antigen Antikörperreaktion in der Niere gekommen ist, findet sich das an die Nierenerkrankung des Menschen erinnernde Bild der intra und extra-kapillären Glomerulonephritis mit Infiltrationen polymorphkerniger Leukozyten, Erythrozyten im Kapselraum und Kanälchen und anschließender endothelialer Proliferation. Nach 7 - 9 Tagen kommt es dann klinisch zur Blutdrucksteigerung (Masugi 1933 und 1934, Arnolt und Mitarb. 1937, Ehrich 1937, Hamori und Koranyi 1938, Sarre 1939, Sarre und Wirtz 1942) Proteinurie, Hämaturie und Ödembildung (Masugi 1934, Hemprich 1935, Arnolt und Mitarb. 1936, Tsui 1936, Sarre 1939, Kay 1940, Ehrich und Mitarb. 1952).

Im Gegensatz zu dieser "zwei-zeitigen Reaktion" beim Kaninchen, führt die Verabfolgung nephrotoxischen Kaninchenserums bei der Ratte zu einer "ein-zeitigen Sofortreaktion" zwischen dem Nephrotoxin als Antikörper und der Niere als Antigen. Bei der Ratte kommt es also unmittelbar nach Nephrotoxininjektion zur Entwicklung einer Nierenerkrankung (Masugi 1933, Smadel 1936, Smadel und Farr 1937, Swift und Smadel 1937, Schloss 1945, Heymann und Lund 1951, Heymann und Hackel 1952, Heymann und Mitarb. 1952, Hieronimi 1952, Lipmann 1952, Pfeiffer und Mitarb. 1954, Seegal 1957, Schöffling und Mitarb. 1962).

Ödeme, Oligurie und Verschlechterung des Allgemeinzustandes stellen sich in den ersten drei Tagen post injektionem ein. Cholesterin und Phosphorlipide sind bereits nach 6 - 8 Stunden erhöht (Heymann und Hackel 1952). Die Proteinurie ist nach 48 Stunden schon deutlich ausgeprägt und steigt manchmal um den 9. Tag herum noch weiter an. Histologisch finden sich Schwellung sowie Vermehrung der Schlingendeckzellen, Verklebungen der Glomerulumschlingen miteinander, hyaline Thromben in den Schlingen, Verquellung der Schlingengrundmembran und hyalintropfige Eiweißspeicherung in den Tubulusepithelien. Die proliferativen Veränderungen sind insgesamt bei der Ratte schwächer ausgebildet als beim Kaninchen.

Bemerkenswerterweise läßt sich die nephrotoxische Nierenerkrankung nach MASUGI mit Hilfe der kontinuierlichen Vereinigung der Parabiose (Pfeiffer und Mitarb. 1954, Pfeiffer und Mitarb. 1959, Sandritter und Mitarb. 1960, Schöffling und Mitarb. 1960, Pfeiffer 1962, Pfeiffer und Merrill 1962) beziehungsweise durch kontinuierliche Austauschtransfusion von mehreren Tagen (Müller-Ruchholtz und Mitarb. 1962) von einem kranken auf ein gesundes Tier übertragen. Werden bei einem solchen Parabioseexperiment genetisch homologe Tiere verwandt, so kommt es ohne Störungen (Pfeiffer und Mitarb. 1960, Sandritter und Mitarb. 1960) zur Ausbildung von zahlreichen Kapillarverbindungen, die einen Blutaustausch zwischen den Parabionten ermöglichen (Van Dyke und Huff 1949, Huff und Mitarb. 1950, Pfeiffer und Mitarb. 1954).

Werden dagegen genetisch heterologe Tiere vereinigt, so kann es zur Antikörperbildung gegen das als Antigen wirkende, körperfremde Gewebe des Partners und damit zur sogenannten Parabiioseintoxikation kommen (Finerty 1952). Diese Parabiioseintoxikation, auch Parabiioseinkompatibilität, parabiiose poisoning genannt, äußert sich unter anderem darin, daß das eine Tier hypertrophiert und hyperaemisch wird (Hall und Hall 1956), während der Partner an Anaemie und Kachexie zugrundegeht (Hermannsdorfer 1923). Mitunter treten auch entzündliche und degenerative Veränderungen an Knochenmark, Mesenterium, Herz und Nieren auf (Hall und Hall 1951). Wird nun eine MASUGI nephritiskranke Ratte mit einer ihr genetisch homologen, gesunden Ratte durch Parabiiose vereinigt, so kommt es infolge Einwirkung des Blutes vom nierenkranken Tier auch in dem Partner zu Proteinurie, Augenhintergrundsveränderungen und histopathologisch nachweisbaren Nierenbefunden (Pfeiffer und Mitarb. 1959 und 1960). Zwangsläufig stellt sich hier die Frage nach dem Verhalten des Blutdruckes. Die Blutdrucksteigerung stellt ein Kardinalsymptom in der Symptomatologie der menschlichen Glomerulonephritis dar, und so wäre sie bei der primären, experimentellen Nephritis und auch bei der auf das Parabiiosetier übertragenen Nierenentzündung zu erwarten. Im Gegensatz zu den bei der Masuginephritis des Kaninchens regelmäßig beobachteten systolischen Blutdrucksteigerungen von 30 - 70 mm Hg, sind die Ergebnisse der Messungen bei den experimentell nephritiskranken Ratten sehr unterschiedlich. Während einige Autoren bei der Masuginephritis der Ratte eine Blutdrucksteigerung sahen (Möller und Pfeiffer 1950, Dutz 1954, Fishberg 1954, Pfeiffer und Mitarb. 1954), konnten andere Untersucher (Schloss 1945, Knowlton 1946 und 1949, Heymann und Lund 1951 und 1948, Lipmann und Mitarb. 1952) diese nicht oder doch nur in sehr geringem Ausmaße beobachten. Gerade die Frage nach dem Verhalten des Blutdruckes muß demjenigen, der die übrigen so zahlreichen klinischen und serologischen Befunde der Masugi nierenkranken Ratte mit den Veränderungen aus der menschlichen Pathologie vergleicht, interessant erscheinen.

War es doch anzunehmen, daß der Mechanismus, der wahrscheinlich bei der Glomerulonephritis, Nephrosklerose und anderen Nierenerkrankungen beim Menschen zum Hochdruck führt, auch bei der Masugi Nephritis in Funktion treten würde.

Untersuchungen über das Prinzip, das bei verschiedenen Nierenerkrankungen eine Blutdrucksteigerung auslöst, sind seit der Beobachtung Richard Bright's, daß diffuse Nierenerkrankungen oftmals von einer Herzhypertrophie begleitet werden, immer wieder beschrieben worden. Vor allem die Experimente, in denen durch Drosselung der Nierendurchblutung ein Hochdruck erzeugt wurde, haben zur Klärung des renalen Hochdruckmechanismus beigetragen. Dazu seien an dieser Stelle nur die Namen Lewinsky, der bereits 1880 durch Drosselung der Nierenarterie eine Herzhypertrophie beim Hund erzeugte, Katzenstein (1905), der Volhard Schüler Hartwich (1930), Goldblatt und Mitarb. (1943) und Goldblatt (1947, 1949) genannt.

Das Prinzip des experimentellen Drosselungshochdrucks, das vor allem durch die Arbeiten von Braun - Menendez (1940), Houssay (1946), Goldblatt (1947) sowie Page und Corcoran (1948) gefunden wurde, sei hier im wesentlichen dargestellt: Bei renaler Durchblutungs-drosselung entsteht in der Niere das proteolytische Ferment Renin, Tigerstedt und Bergmann (1898), das von dem in der Alpha-2-Globulin-Fraktion des Plasmas vorhandenen Angiotensinogen oder Hypertensinogen das gefäßinaktive Decapeptid Angiotensin I oder Hypertensin abspaltet. Das Angiotensin I wird durch das im Plasma befindliche "converting enzyme" in das Oktapeptid Angiotensin II überführt, das durch Vasokonstriktion die Blutdrucksteigerung bewirkt. Als Ort für die Reninentstehung werden heute allgemein die juxtaglomerulären Zellen in der Wand der afferenten Arteriolen angenommen (Goormaghtigh 1939, Schwab und Mitarb. 1963). Dabei scheint der adäquate Reiz für die vermehrte Bildung und Freisetzung von Renin der herabgesetzte Durchströmungsdruck in der Niere bzw. die verminderte Wanddehnung der afferenten Arteriolen zu sein. Umgekehrt setzt eine vermehrte Dehnungszunahme der Vasa afferentia die

Ausschüttung von Renin herab (Schwab 1963). Nun findet sich der Renin - Hypertensin - Mechanismus zwar beim akuten renalen Hochdruck, bei der chronisch gewordenen Blutdruckerhöhung ist er jedoch weder beim Tier noch beim Menschen nachzuweisen, wobei allerdings einschränkend gesagt werden muß, daß möglicherweise die heutigen Nachweismethoden für kleinste Mengen von Renin und Angiotensin im Blut noch unzureichend sein könnten (Hallwachs 1963). Auch weist die Tatsache, daß ein zunächst durch Drosselung beider Nierenarterien ausgelöster Hochdruck keineswegs nach Nephrektomie verschwindet, schon darauf hin, daß nicht nur humorale Faktoren der Nieren die alleinige Ursache für die Blutdrucksteigerung sein können (Wilson 1953). Pickering (1938) glaubt daher, daß der renal ausgelöste Hochdruck sich nach einiger Zeit "verselbstständigt", indem der Blutdruck durch zentral-nervöse Regulation auf ein höheres Niveau eingestellt wird. Außerdem werden schon lange Wechselbeziehungen zwischen Niere und Nebennierenrinde vermutet (Wilson 1953, Gross 1958, Sarre 1961). Auf diese Möglichkeit wiesen u.a. Versuche von Wilson (1953) hin, die gezeigt hatten, daß nach doppelseitiger Adrenalectomie der Drosselungshochdruck ausbleibt.

Nach neueren Untersuchungen, insbesondere von Biron und Mitarb. (1961), Carpenter und Mitarb. (1961), Blair-West (1962) und Koczorek (1962) über die Beziehungen zwischen Renin, Nebennierenrinde und Mineralhaushalt, führt die Drosselung der Arteria renalis bzw. die Injektion von Renin zu vermehrter Produktion von Aldosteron und somit zu vermehrter Retention von Kochsalz. Koczorek (1962) ist z.B. der Meinung, daß es sich bei dem sogenannten "Aldosteron-Stimulierenden-Hormon" möglicherweise nur um einen Bestandteil des Renin-Angiotensin-Systems handelt. Dabei soll ein Rückkoppelungsmechanismus in der Weise ablaufen, daß die gesteigerte Reninausschüttung eine vermehrte Aldosteronbildung und NaCl-Retention zur Folge hat, und die erhöhte NaCl-Konzentration im Serum wiederum die Reninproduktion hemmt. Interessant ist in diesem Zusammenhang das Verhalten der 17-Hydroxycorticosteroide, deren Anteil im Serum nach Reninausschüttung deutlich erhöht

ist und zu einem Absinken der endogenen ACTH Produktion führt (Schwab und Mitarb. 1963). Es zeigt sich also, daß die bei vielen Nierenerkrankungen erhöhte Reninausschüttung nicht nur eine periphere Widerstandserhöhung durch Engstellung der Arteriolen bedingt, sondern darüber hinaus auch Auswirkungen auf Mineralhaushalt, Nebennierenrinde und Hypophyse hat.

Nun findet sich zwar bei Tier und Mensch eine Blutdruckerhöhung bei einer Reihe von Erkrankungen, die mit Störungen des Durchströmungsdruckes der Nieren einhergehen (akute und chronische Nephritis, Periarteriitis nodosa, Zystenniere usw.), jedoch kommt es nicht zur Blutdrucksteigerung bei der Nephrose bzw. dem nephrotischen Syndrom. Das ist um so erstaunlicher, als bei dieser Erkrankung gerade die physikalischen Bluteiweißfraktionen, nämlich die der alpha- und beta-Globuline erhöht sind, denen auch das Hypertensinogen angehört (Moeller 1950). Trotzdem besteht ein Substratmangel an Hypertensinogen ohne primäres Fehlen von Renin. Es scheint bei der Nephrose zu einer qualitativen Minderwertigkeit der Globuline zu kommen, infolge einer Insuffizienz der Globulinbildungsstätten des Reticuloendothelialen Systems, mit der auch das gleichzeitige Fehlen der Antikörper erklärt wird (Moeller 1952).

Auf die voneinander abweichenden Ergebnisse verschiedener Autoren, die Blutdruckuntersuchungen durchgeführt haben an Masugi-nephritiskranken Ratten und an Parabiosepaaren, wird noch an späterer Stelle eingegangen werden (Kapitel IV). Auch die sehr interessanten Beobachtungen von Hall und Hall (1951) und Turiaf, Zizine und Sors (1954), daß die parabiotische Vereinigung von 2 gesunden Ratten zu Hypertonie eines Partners führen kann, sollen in Kapitel IV erörtert werden.

Die vorliegende Arbeit soll folgende Fragen klären:

1. ob es sich bei Masugi-nephritiskranken Ratten oder bei primär gesunden Ratten, die mit nephritiskranken Tieren parabiologisch vereinigt werden und dann ebenfalls nierenkrank werden, zum Hochdruck kommt, und
2. ob sich der Blutdruck von genetisch homologen Ratten, die miteinander durch Parabiose vereinigt werden, ändert.

Weiterhin soll durch gleichzeitige Bestimmung der Proteinurie, Feststellung von Augenhintergrundsveränderungen und histologische Untersuchung der Nieren festgestellt werden, ob eine Beziehung zwischen diesen klinischen und morphologischen Befunden sowie dem Blutdruck besteht.

II. Versuchsanordnung und Methodik

A) Versuchsanordnung

Die vorliegende Arbeit berichtet über 288 systolische und diastolische Blutdruckmessungen an insgesamt 30 Ratten. Unsere Untersuchungen führten wir in 4 Versuchsgruppen durch und gingen dabei im einzelnen folgendermaßen vor:

Gruppe A = Normalratten (Tabelle 1 - 8)

Bei 16 gesunden Ratten wurde 3 x im Abstand von je 2 Tagen der Blutdruck gemessen.

Gruppe B = Nephritiskranke Ratten (Tabelle 1 - 8)

8 Tieren der Gruppe A wurde je 1 x 0,6 ml nephrotoxisches Serum in die Schwanzvenen injiziert und am 1., 3. und 7. Tag post injectionem der Blutdruck bestimmt.

Gruppe C = Parabiose zwischen Normalratten und nephritiskranken Ratten (Tabelle 1 - 8)

8 Tage nach Injektion des Nephrotoxins wurden die jetzt nephritiskrank gewordenen 8 Tiere der Gruppe B mit den 8 gesunden Tieren der Gruppe A durch Parabiose vereinigt und nun am 6., 12., 18., 24. und 28. Tag post operationem der Blutdruck bestimmt.

Gruppe D = Parabiose zwischen Normalratten (Tabelle 9 und 10)

2 x 7 Tieren wurden 2 x vor Parabioseoperation und 9 x über einen Zeitraum von 21 Wochen und zwar in der 1., 4., 5., 7., 12., 14., 18. und 21. Woche nach erfolgter Parabioseoperation der Blutdruck gemessen.

Bei den Untersuchungen der Gruppe A, B und C wurden weibliche, erbreine Albino-Wistar Ratten aus langjähriger Bruder Schwester Zucht (Stamm Köln) verwandt. In der Gruppe D benutzten wir weibliche Inzuchtratten aus dem Stamm Hannover.

Außer den Blutdruckmessungen wurden in regelmäßigen Abständen Untersuchungen des Harnes auf Eiweiß, Spiegelungen des Augenhintergrundes und histo-pathologische Untersuchungen der Nieren durchgeführt. Alle Tiere wurden ausreichend mit einer Standardkost für Ratten ernährt, das Trinkwasser ad libitum gegeben. In den Vorversuchen wurden an 27 Ratten insgesamt über 80 Blutdruckmessungen aufgezeichnet. Zu den hier besprochenen Untersuchungen kamen nur solche Tiere zur Verwendung, deren Gewicht zu Versuchsbeginn zwischen 80 und 100 g lag und deren systolischer Blutdruck 110 mm Hg nicht überstieg.

B) Methode der Blutdruckmessung

Für die Untersuchungen bemühten wir uns um eine Methode, die es ermöglichte, sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruckwert zu erfassen und beliebig viele Messungen an einem Tier während der ganzen Beobachtungszeit durchzuführen. Die Mehrzahl der im Schrifttum mitgeteilten Blutdruckmessungen bei Ratten wurde mit der plethysmographischen und der blutigen Methode durchgeführt. Deshalb soll das Prinzip dieser beiden Methoden hier kurz skizziert werden:

Bei der plethysmographischen Methode wird die Blutzirkulation im Rattenschwanz durch plötzliches Aufblasen der Manschette bis gut über den systolischen Blutdruckwert gestoppt. Dann wird der Druck langsam reduziert. Ist der systolische Wert erreicht, so kann das Blut wieder in den Schwanz einströmen, ihn aber nicht verlassen, da die abführenden Venen komprimiert sind. Die hieraus resultierende Volumenerweiterung des Schwanzes wird durch einen Wasserplethysmographen festgestellt.

Bei der blutigen Meßmethode wird die Schwanzarterie kanuliert und der Blutdruck an der Höhe der aufgestiegenen Blutsäule direkt abgelesen.

Da die nephritiskranken Ratten und die Parabiosepaare, besonders kurz nach der operativen Vereinigung sehr empfindlich auf äußere Einwirkungen reagieren, war uns an einer die Tiere schonenden Meßmethode sehr gelegen. Unter diesen Gesichtspunkten erschien uns die von Breuninger (1956) beschriebene "Methode zur unblutigen Messung des Blutdruckes an Kleintieren" mittels des von Brecht und Boucke (1953) entwickelten Infraton Pulsabnehmers am geeignetsten. Sie basiert, wie letzten Endes alle unblutigen Blutdruckbestimmungen, auf dem Prinzip von Riva-Rocci und wurde in dieser Arbeit mit geringfügigen Änderungen angewandt.

Gegenüber den beiden oben erwähnten Methoden bestehen dabei folgende Vorteile:

1. Erfassung auch des diastolischen Blutdruckes
2. Bestimmung des systolischen Wertes von 2 Seiten
3. Vermeiden der erfahrungsgemäß überhöhten systolischen Werte durch plötzlich hohen Druckanstieg in der Manschette, wie das bei der plethysmographischen Methode erforderlich ist.
4. Geringerer Zeitaufwand und damit die Möglichkeit einer größeren Anzahl von Tieren am selben Tag den Blutdruck zu bestimmen.
5. Geringerer apparativer Aufwand und Vermeidung der Schwierigkeiten, die sich bei der Abdichtung Schwanz-Platysmograph einstellen.
6. Keine Narkose erforderlich, da weder die Schwanzarterie kanuliert noch die Tiere durch einen plötzlichen, starken Druckanstieg in der Manschette beunruhigt werden.

Im einzelnen gingen wir bei unserem Verfahren wie folgt vor: Zur Messung wurde das betreffende Tier mit Ausnahme des Schwanzes in einen runden Käfig aus feinmaschigem Fliegendraht gesperret, der sich in der Längs- wie in der Querachse verkürzen ließ und auf einem 20 cm hohen Tischchen befestigt war. Die Größe des Käfigs konnte somit jedem Einzeltier und auch den Parabiosepaaren individuell angepaßt werden. Das war insofern wichtig, als die Bewegung des zu untersuchenden Tieres möglichst stark eingeschränkt werden mußten, da sie sonst durch das noch zu besprechende Kondensatormikrophon mitaufgenommen worden wären und eine Beurteilung der Blutdruckaufzeichnungen unmöglich gemacht hätten. Der Meßtisch wurde dann in einen Wärmekasten von 60 cm Höhe, 70 cm Breite und 50 cm Tiefe gestellt, der zum Untersucher hin offen war und durch einen Vorhang geschlossen werden konnte. Die Temperatur des Wärmekastens wurde mit Hilfe von 5 Glühbirnen (je 100 Watt) auf eine Temperatur zwischen 25 und 28 Grad Celsius einreguliert. Der Schwanz der Ratte wurde durch eine Gummimanschette gesteckt, die über ein einfaches Federmanometer mit einer Handpumpe aufgeblasen

werden konnte. Dabei war darauf zu achten, daß die Manschette den Schwanz nicht zu locker und nicht zu fest umschloß, da sonst der Blutdruck zu hoch bzw. zu niedrig gemessen worden wäre. Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, schoben wir die Manschette bei allen Tieren nur bis zu einem bestimmten Querdurchmesser des Schwanzes, den wir mittels einer Schublehre bestimmten, und an dem der innere Manschettenring dem Schanz fest anlag, ohne ihn jedoch zu komprimieren. Distal, also herzfern von der Manschette, wurde nun der Pulsabnehmer von Brecht und Boucke (1953) locker mit einem Gummi auf dem Schwanz fixiert. Dieser Pulsabnehmer ist in Form einer Pelotte gearbeitet und besitzt die Ausmaße $8 \times 2 \times 0,3$ cm. Nach Angaben der Hersteller besteht er aus mehreren übereinandergeschichteten Kondensatorwickeln und besitzt eine Kapazität von 40 000 pF. Das bedeutet, daß die Kompression der Kondensatorwickel um 1 Mikron eine Spannungsänderung von 1 mV auslösen kann. Zur Verstärkung und Registrierung der aufzuzeichnenden Pulswellen schlossen wir den Pulsabnehmer an einen Elektrokardiographen (System Beck, Typ E 18 Technomed, Berlin West) an. Wird nun kein Druck auf die Manschette gegeben, so gelangt die Pulswelle in voller Stärke zu dem Pulsabnehmer und wird auf dem Ekg Kontrollschirm, beziehungsweise bei laufendem Apparat auf dem Filmstreifen in maximaler Amplitudenhöhe aufgezeichnet. Bei allmählichem Ansteigen des Manschettendruckes wird schließlich eine Grenze erreicht, bei der auch der höchste Wert der diastolischen Pulswellenphase die Schwanzarterie gegen den äußeren Druck nicht vollständig zur Öffnung bringt, bei der also die Ausdehnung des Gefäßrohres und damit die Pulswellenamplitude eingeschränkt wird. Dieser Punkt, bei dem also der diastolische Wert gerade überschritten ist, nehmen wir als den diastolischen Blutdruckwert an. Er läßt sich an der aufgezeichneten Pulskurve leicht erkennen an der erstmaligen Verkleinerung der Pulswellenamplitude. Bei weiterer Erhöhung des Manschettendruckes wird die Pulswellenamplitude immer kleiner. Schließlich kommt der Moment, wo der äußere Druck für die Pulswelle zu einem unüberwindlichen Hindernis wird, und die Gefäßwand keinerlei Exkursionen mehr macht. Dieser

Manschettendruck, bei dem gerade der systolische Blutdruck überschritten ist, wird als systolischer Wert angenommen. Er ist auf dem aufzeichnenden Film leicht zu erkennen am Übergehen der Pulswellenkurve in eine Gerade bzw. auf dem Ekg Kontrollschirm daran, daß der vorher oszillierende Punkt jetzt still steht (s. Abb. 1). Um genaue Werte zu erhalten, ist es außerdem erforderlich, den Blutdruck auch noch einmal von der anderen Seite her zu bestimmen, indem man zunächst auf die Manschette einen den systolischen Wert übersteigenden Druck gibt und diesen dann langsam verringert bis zum Auftreten des Pulses bzw. der maximalen Pulswellenamplitude. Die systolischen und diastolischen Werte werden also durch Einengung von zwei Seiten her gesichert, was die Genauigkeit der Methode erheblich erhöht. Untersuchungen zur Fehlerbreite dieser Methode, die von Breuninger (1956) durchgeführt wurden, zeigten eine befriedigende Übereinstimmung zwischen blutiger und unblutiger Messung. Es lagen dabei die in der A. carotis blutig gemessenen Werte gleichmäßig um 10 mm Hg höher, als die unblutig am Schwanz gemessenen Werte. Breuninger gibt die Fehlerbreite für den systolisch gemessenen Blutdruck mit ± 5 mm Hg und für den diastolischen Wert mit etwa ± 10 mm Hg an. Eine der Hauptschwierigkeiten, die bei diesen Blutdruckmessungen auftraten, war, daß die Ratten auf verschiedene äußere Reize hin die Durchblutung ihrer Schwänze so weit drosselten, daß keine Pulswelle mehr registriert werden konnte. Solche äußere Reize sind z.B. laute Geräusche, Zug bei offenstehender Tür, Erschütterungen der Unterlage, Berührungen der Manschette oder des Pulsabnehmers. Aus dem gleichen Grund müssen die Tiere möglichst schonend und schnell in den oben beschriebenen Drahtkäfig gebracht werden. Hatten die Ratten erst einmal ihre Schwanzdurchblutung gedrosselt, so konnte es unter Umständen länger als eine Stunde dauern, bis die Pulswellenaufzeichnung wieder möglich wurde.

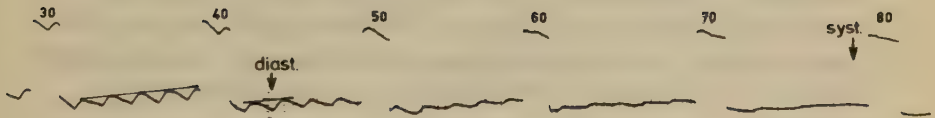


Abb.1 : Beispiel für die sphygmographische Bestimmung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Bei einem Manschettendruck von 40 mm Hg erstmalige Verkleinerung der Pulswellenamplitude = diastolischer Wert. Bei 80 mm Hg Manschettendruck Verschwinden der Pulswellenaufzeichnung = systolischer Wert.
Blutdruck : 80/40 mm Hg

C) Herstellung des nephrotoxischen Serums

Das nephrotoxische Serum gewannen wir von Kaninchen nach dem Verfahren von Masugi 1933 und Smadel 1936 mit geringen eigenen Abweichungen, wie sie hier beschrieben werden. 6 Kaninchen mit einem Gewicht von 2,5 - 3,5 kg erhielten 3 x bzw. später 2 x wöchentlich je 2 ml einer Suspension von bei schlagendem Herzen blutfrei gewaschenen Rattennieren in physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 5 intra-peritoneal injiziert. Jedes Kaninchen erhielt 36 Injektionen. Nach 30 Injektionen wurden etwa 5 ml Blut aus den Ohrenvenen jedes Kaninchens entnommen, die Seren bei 56° C inkubiert und die nephrotoxische Wirkung der einzelnen Seren bei je 2 Ratten durch klinische und histologische Untersuchungen getestet. Die Kaninchen, deren Seren sich alle als wirksam erwiesen, wurden dann in Nembutalnarkose durch intrakardiale Punktion bei schlagendem Herzen entblutet. Die verschiedenen Seren wurden bei 56 C inkubiert und in der Tiefkühltruhe aufbewahrt.

D) Durchführung der Parabioseoperationen

Bei den Parabioseoperationen wurde das Verfahren von Bunster und Meyer (1933) angewendet, wobei im einzelnen folgendermaßen vorgegangen wurde:

Den zur Vereinigung bestimmten Tieren wurden die Haare der linken bzw. der rechten Seite entfernt. Dann wurde ein Längsschnitt der Haut von 1 cm hinter dem Ohr bis auf 1 - 2 cm an die Schwanzwurzel gelegt. Die Schulterblätter der beiden Tiere wurden aneinandergelegt, mit Seide fest vernäht und die dorsalen Hautränder mit Klammern vereinigt. Die beiden Bauchhöhlen wurden durch Längsschnitt von der letzten Rippe bis zum Becken eröffnet und die dadurch entstandenen 4 Bauchdeckenränder mit Catgutnähten vereinigt und damit die beiden eröffneten Bauchhöhlen wieder verschlossen. Der ventrale Hautrand wurde ebenfalls mit

Klammern verschlossen. Nach einer Empfehlung von Pfeiffer und Mitarbeitern wurde anschließend ein mit Zellstoff ausgefüllter Wundverband entlang der ganzen Parabiosehautnaht angelegt und zwischen den beiden Köpfen so gepolstert, daß ein Berühren der Köpfe und damit ein Verbeißen der Tiere unmöglich wurde.

E) Urinuntersuchungen auf Eiweiß

Untersuchungen des Urins auf Eiweiß wurden in den Gruppen A, B und C durchgeführt, auf die Urinuntersuchungen der Parabiosekontrollreihe (Versuchsgruppe D) wurde verzichtet. Der Eiweißgehalt des Urins wurde bestimmt bei der Gruppe A 3 x im Abstand von 2 Tagen, bei der Gruppe B am 1., 3. und 7. Tag nach Injektion des Nephrotoxins, bei der Gruppe C parallel den Blutdruckbestimmungen am 6., 12., 18., 24. und 28. Tag nach Parabioseoperation.

Um von den einzelnen Partnern der Parabiosen getrennt Urin auffangen zu können, wurden die Tiere jeweils auf einem grobmaschigen Drahtgitter für 12 Stunden fixiert und unter die einzelnen Tiere Glasschalen aufgestellt. Die Fixierung eines Paares erreicht man am zweckmäßigsten, indem man den mit Zellstoff ausgefüllten Wundverband entlang der Parabiosenaht mit einem in der Längsrichtung darüber ausgespannten Draht am Drahtgitter befestigt. Es empfiehlt sich, die so fixierten Tiere durch Abdeckung mit Zellstoff zu schützen, da die Raumtemperatur nicht zu hoch gehalten werden darf, um eine Konzentrierung des Urins infolge Verdunstung zu verhindern.

Der Eiweißgehalt des Urins wurde quantitativ bestimmt nach der Methode von Böhle und Fischer (1953). Hierzu werden 1 ml Sammelurin mit 3 ml 0,9 % NaCl-Lösung verdünnt und 2 ml Amidoschwarz zugesetzt. Nachdem diese Mischung 10 min bei 3 000 Umdrehungen/min zentrifugiert worden war, wurden 2 ml Überstand abpipettiert und mit Aqua dest. verdünnt. Die Farbkonzentration der Lösung ist dem Eiweißgehalt des Urins

umgekehrt proportional und wird gegen einen Leerwert, der an Stelle von Urin physiologische Kochsalzlösung enthält, mit dem Filter 578/ μ am Photometer Eppendorf gemessen. Die Eiweißmenge ergibt sich dann in mg/ml Urin.

F) Augenhintergrundsuntersuchungen

Untersuchungen des Augenhintergrundes wurden in den Gruppen A, B und C durchgeführt und zwar bei der Gruppe A 3 x an 2 aufeinanderfolgenden Tagen, bei den Gruppen B und C am 6., 18. und 28. Tag nach der Parabioseoperation.

Zur Pupillenerweiterung erhielten die Tiere 30 min vor der ophthalmologischen Untersuchung Homatropin und wurden dann mit dem Ophthalmoskop der Firma Zeiß im umgekehrten Bild gespiegelt.

Die Augenhintergrundsveränderungen wurden eingeteilt in:

- | | | |
|--------|-----|---|
| Stärke | 0 | : Keine Veränderungen am arteriellen System des Augenhintergrundes. |
| Stärke | I | : Allgemeine Engstellung der Arterien mit verschärften Lichtreflexen. |
| Stärke | II | : Insgesamt blasser Fundus, abschnittsweise spastische Engstellung der Gefäße (Spindelform), Kreuzungszeichen und Omegateilungen. |
| Stärke | III | : Deutlich blasser Fundus, Arterien fadendünn mit spastischen Einengungen (Silberdrahtarterien). Kreuzungszeichen und Omegateilung, Papillenoedem, arterielle Blutungen und Cotton-Wool Exsudate. |

G) Histologische Untersuchungen der Nieren

Am Ende der Versuche wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet, die Nieren herausgenommen und in 4 % Formalin gelegt. Nach Einbettung in Paraffin über Metyl-benzoat wurden 6-8 μ dicke Gewebsschnitte hergestellt und mit Haematoxilin-Eosin gefärbt.

Die histologischen Nierenveränderungen wurden in drei Stärkegrade eingeteilt:

- Stärke 1 : geringe, vorwiegend herdförmige Schwellung einzelner Glomerulumzellen. Keine Zellvermehrung, keine Schlingenverklebung, keine Verbreiterung der Grundmembran.
(Auch bei Normaltieren zu beobachten).
- Stärke 2 : intracapilläre Glomerulonephritis mit Verquellung der Grundmembran, geringer Vergrößerung und deutlicher Vermehrung der Endothelzellen, hyalintropfiger Einschlüsse in den Hauptstückepithelien.
- Stärke 3 : Ausgeprägte intracapilläre Glomerulonephritis mit starker Schwellung und deutlicher Vermehrung der glomerulären Deck- und Endothelzellen, Verwachsungen der Schlingen, hyalintropfigen Eiweißspeicherungen in den Tubulusepithelien.

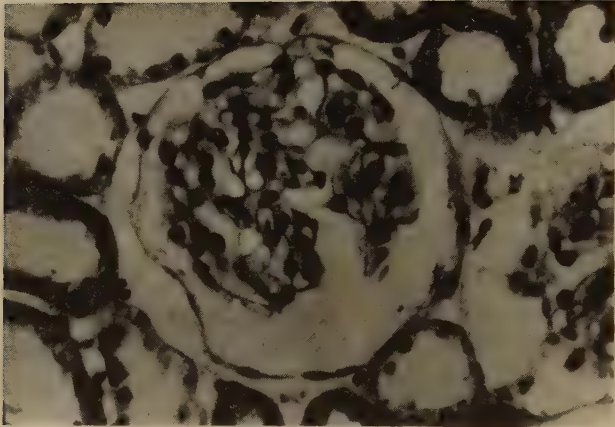


Abb. 2 a : Rattenglomerulus einer gesunden Niere:
zartes Schlingengerüst, offene Schlingenlumina,
Kerne gleich groß, freier Bowman'scher
Kapselraum. HE-Färbung. Vergr. 365 x.

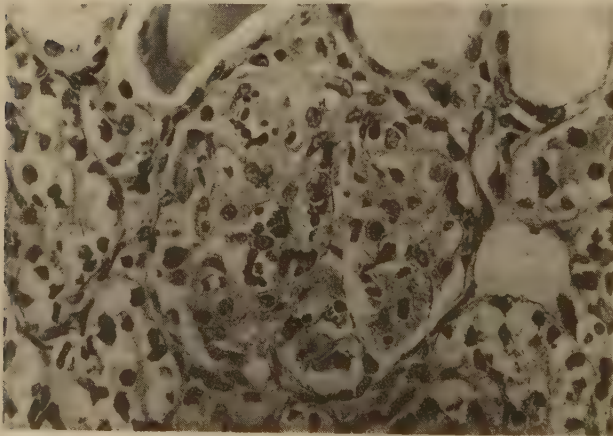


Abb. 2 b : Rattenglomerulus bei Nephrotoxinnephritis :
Verbreiterung von Basalmembran und Mesoangium,
Einengung des Schlingenlumens, Vermehrung und
Schwellung der Endothel- und Mesoangiumzellen.
Bowman'scher Kapselraum völlig ausgefüllt,
Verklebung zwischen Schlingen und parietalem
Kapselblatt. Hyaliner Zylinder in einem Tubulus
contortus I. Ordnung angeschnitten. Veränderungen
bei Stärkegrad 3. HE - Färbung. Vergr. 365 x.

III. Ergebnisse

Um die Ergebnisse der einzelnen Blutdruckmessungen übersichtlich darzustellen, errechneten wir das arithmetische Mittel der in den verschiedenen Zeiträumen (vor und nach Nephrotoxininjektion bzw. Parabiose) gefundenen Werte nach der Formel:

$$M = \frac{1}{n} (x_1 + x_2 + x_3 + \dots x_n)$$

Die Streuung (standard deviation, mittlere quadratische Abweichung) wurde berechnet nach

$$\sigma = \sqrt{\frac{(x_1 - M)^2 + (x_2 - M)^2 + \dots (x_n - M)^2}{n - 1}}$$

σ gilt wegen seiner vielseitigen Verwendbarkeit und auf Grund einfacher mathematischer Eigenschaften als das beste Maß für die Streuung einer Verteilung. Bei normaler Verteilung der Stichproben sind innerhalb der Grenzen von $\pm 2\sigma$ 95,4 % aller Varianten zu erwarten.

Zur statistischen Sicherung wurden die mittlere Abweichung des Mittelwertes

$$m = \frac{\sigma}{n}$$

und die t Verteilung

$$t = \sqrt{\frac{\frac{M_1 - M_2}{m_1^2} + \frac{M_2}{m_2^2}}$$

mit Hilfe der Methode von Student (1908) und Fischer (1938) errechnet.

Unsere Untersuchungen führten zu folgenden Resultaten:

1. In der Gruppe A wurden bei 16 gesunden Ratten 3 Messungen, bei 14 je 2 Messungen im Abstand von 2 Tagen durchgeführt. Als Mittelwert fanden wir für den systolischen Blutdruck 88 ± 8 und für den diastolischen 51 ± 9 mm Hg.

Der niedrigste systolische Wert lag bei 70 mm Hg und der höchste bei 105 mm Hg. Der diastolische Meßbereich erstreckte sich von 30 - 70 mm Hg (Tabellen 1 - 8).

2. In der Gruppe B wurde 8 Tieren aus der Gruppe A je 1 x 0,6 ml nephrotoxisches Serum in die Schwanzvene injiziert und am 1., 3. und 7. Tag post injectionem der Blutdruck bestimmt. Die Blutdruckmittelwerte, die bei diesen Tieren vor der Nephrotoxininjektion systolisch 88 ± 8 und diastolisch 47 ± 9 mm Hg betragen hatten, stiegen nach der Nephrotoxin Injektion auf systolisch 99 ± 21 und diastolisch 64 ± 18 mm Hg an. Der Anstieg des diastolischen Wertes ist statistisch signifikant ($p < 0,05$), der Anstieg des systolischen Wertes läßt sich statistisch nicht sichern, er liegt innerhalb des statistischen Zufallbereiches ($p > 0,05$). Die Proteinurie bei den 8 Masugi-nephritis kranken Ratten stieg im Durchschnitt von 0,11 mg Eiweiß/ml Urin vor der Nephrotoxin Injektion auf 0,69 mg Eiweiß/ml Urin in der Zeit nach der Nephrotoxin Injektion an. Die höchsten Werte fanden sich zwischen dem 7. und 35. Tag post injectionem und betrugen bei den einzelnen Tieren in mg Eiweiß pro ml Urin:
1,83; 1,84; 0,85; 0,65; 0,30; 0,90; 0,91; 0,90.
Die Veränderungen des Augenhintergrundes erreichten im Mittel den Stärkegrad 2,5.
Die histologischen Untersuchungen der Nieren von 6 der insgesamt 8 B Tiere ergaben unterschiedlich starke Veränderungen. Bei einem Tier waren Veränderungen des Stärkegrades III, bei zwei Tieren des Stärkegrades II - III und bei drei Tieren des Stärkegrades II (Tabellen 1 - 8, Abb. 3).
3. In der Gruppe C wurden die 8 nephritiskranken Tiere der Gruppe B mit den 8 gesunden Tieren der Gruppe A durch Parabiose vereinigt und am 6., 12., 18., 24. und 28. Tag nach Parabioseoperation der Blutdruck bestimmt. Die primär gesunden 8 Tiere der Gruppe A wiesen zunächst einen Blutdruck von 91 ± 9 systolisch und 56 ± 6 mm Hg

einen Blutdruck von 91 ± 9 systolisch und 56 ± 6 mm Hg diastolisch auf. Nach Parabiose stieg der Blutdruck auf 96 ± 10 / 63 ± 4 mm Hg an. Auch hier ist der Anstieg des diastolischen Wertes wieder statistisch signifikant ($p < 0,05$), während der Anstieg des systolischen Wertes in den Bereich des statistischen Zufalls fällt ($p > 0,05$).

Die Proteinurie stieg bei den Tieren dieser Gruppe von 0,11 vor Parabiose auf 0,35 mg Eiweiß ml Urin nach Parabioseoperation an. Die maximalen Eiweißausscheidungen lagen zwischen dem 12. und 24. Tag nach Vereinigung mit den nephritiskranken Tieren der Gruppe B und erreichten als Höchstwerte: 0,5; 0,6; 0,6; 0,7; 0,3; 0,28; 0,25; 0,9 mg Eiweiß / ml Urin.

Die Veränderungen des Augenhintergrundes erreichten im Mittel die Stärke 2,1.

Die histologischen Untersuchungen der Nieren ergaben bei einem Tier Stärkegrad II - III, bei zwei Tieren Stärkegrad II und bei zwei weiteren Tieren Stärkegrad I - II (siehe Abb. 2 a + b).

Wie bei den primär nephritiskranken Tieren der Gruppe B konnte auch hier zwischen der Stärke der Augenhintergrundsveränderungen, den Blutdruckwerten und den histologischen Nierenbefunden keine Parallelität festgestellt werden (Tabellen 1 - 8, Abb. 3).

4. In der Gruppe D wurden bei 14 gesunden Ratten über einen Zeitraum von 21 Wochen nach Parabioseoperation Blutdruckmessungen durchgeführt. Der mittlere Blutdruck dieser Ratten betrug vor der Operation 85 ± 7 / 49 ± 9 und nach der Operation 81 ± 8 / 42 ± 12 mm Hg.

Während sich die systolischen Werte statistisch nicht signifikant unterscheiden ($p > 0,05$), ist der Abfall des diastolischen Wertes statistisch signifikant ($p < 0,05$) (Tabellen 9 und 10)

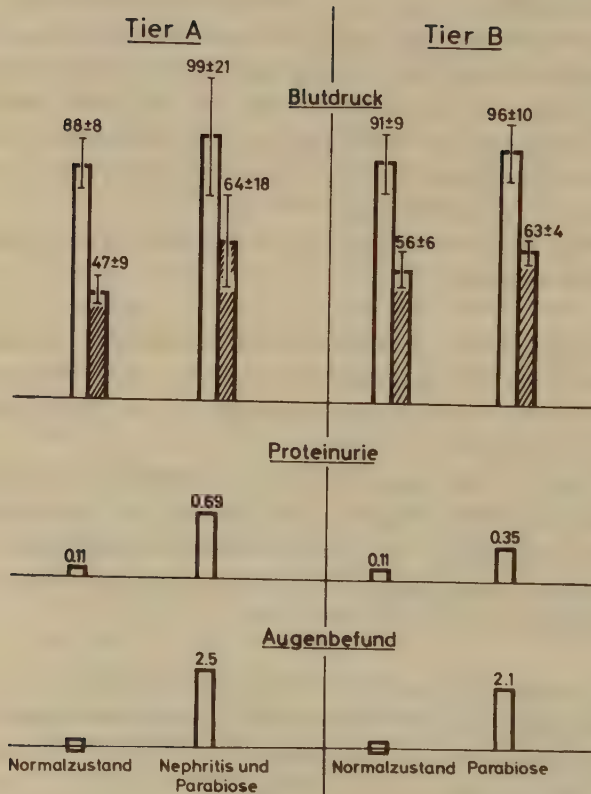


Abb.3: Veränderungen von Blutdruck, Proteinurie und Augenbefund bei 8 Parabiasepaaren vor und nach Nephrotoxininjektion.
(A Tier = primär nierenkrankter Partner, B Tier = primär gesunder Partner)

Da uns im Rahmen dieser Arbeit in erster Linie der Blutdruck interessierte und da wir diese Versuchsgruppe nur zur Klärung der Beobachtung von Hall und Hall (1951) durchführten, wurde auf die anderen Untersuchungen zur Nephritis verzichtet. Die Tiere dieser Versuchsreihe lebten länger als 1 Jahr in Parabiase bei gutem Befinden und wurden später noch zu anderen Versuchen verwendet.

IV. Besprechung

Bei der Durchführung der Blutdruckbestimmungen an Ratten verwandten wir zunächst die im gleichen Labor schon einmal benutzte Methode der plethysmographischen Messung (Moeller und Pfeiffer 1950). Wegen der diesem Verfahren anhaftenden Nachteile, die wir im Kapitel II, B dargestellt haben, gaben wir in unseren weiteren Untersuchungen der von Breuninger (1956) beschriebenen Methode der sphymographischen Blutdruckbestimmung den Vorzug. Diese Methode hatte den weiteren Vorteil, daß sie auch eine Aufzeichnung der diastolischen Werte ermöglicht. An einer Messung der diastolischen Werte war uns deshalb sehr gelegen, weil in der menschlichen Pathologie bei den nephrogen bedingten Hypertonien häufig eine Erhöhung gerade auch der diastolischen Werte infolge peripherer Widerstandserhöhung bzw. Steigerung des Minutenvolumens bei Hydraemie (Sarre 1959) beobachtet wird, und es uns interessierte, ob bei den an experimenteller Nephritis erkrankten Ratten auch dieses Symptom auftreten würde.

Andererseits erschienen uns auch bei den Parabiosetieren die diastolischen Werte von Bedeutung. Käme es bei den Parabiosen zu den von Hall und Hall (1951, 1956), Rosanna und Mitarb. (1952) und Turiaf und Mitarb. (1954) beobachteten Blutdrucksteigerungen bzw. -senkungen, so könnten die diastolischen Werte wertvolle Hinweise für die Ursache dieser Blutdruckveränderungen geben.

A) Normalratten

Wie ein Vergleich unserer Blutdruckwerte mit denen anderer Untersucher zeigt (s. Tabelle 1), liegen die von allen Beobachtern gefundenen systolischen Mittelwerte des Normaltieres in dem Bereich zwischen 88 und 120 mm Hg. Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Untersuchern sind gering, insbesondere wenn man bedenkt, daß sie mit

verschiedenen Meßmethoden bei differenten Tierstämmen und an Ratten, die keine einheitliche Ernährung hatten, ermittelt wurden. Auffallend ist, daß die Resultate, die den unsrigen am nächsten stehen (Griffith 1934, Byrom and Wilson 1938, Schloss 1945, Knowlton und Mitarb. 1946, Rosanna und Mitarb. 1952, Dutz und Mitarb. 1954 sowie Turiaf und Mitarb. 1954) plethysmographisch bzw. kapillarmikroskopisch, also auf unblutigem Wege gefunden wurden.

Tab. 1: Zusammenstellung der Untersuchungen über Blutdruckmessungen an gesunden Ratten.

<u>AUTOR</u>	<u>METHODE</u>	<u>BLUTDRUCK (mm Hg)</u>	
		<u>BEREICH</u>	<u>MITTELWERT</u>
DURANT (1927)	blutig in Narkose	92 - 150	119
ROUS + DRURY (1929)	blutig in Narkose	100 - 120	105
CHAUNTIN + FERRIS (1932)	blutig in Narkose	106 - 145	120
GRIFFITH (1934)	Manschette, kapillarmikroskopisch, in Narkose	80 - 100	-
LEITER (1936)	blutig in Narkose	101 - 140	-
RUBIN + RAPPORT (1937)	Manschette, kapillarmikroskopisch, in Narkose	78 - 154	119
BYROM + WILSON (1938)	plethysmographisch in Narkose	78 - 132	106
SCHLOSS (1945)	plethysmographisch in Narkose	90 - 120	-
KNOWLTON, STOERK, SEEGAL + LOEB (1946)	plethysmographisch	90 - 110	-
HALL + HALL (1951)	plethysmographisch	100 - 130	-
ROSANNA, CHUTE + SOMMERS (1952)	plethysmographisch	-	80
BOHLE (1953)	plethysmographisch	100 - 125	-
DUTZ, ROSSA + VOGT (1954)	plethysmographisch	-	95
TURIAF, ZIZINE + SORS (1954)	sphymographisch, mit Mikrophon	90 - 120	-
BREUNINGER (1956)	sphymographisch, mit Mikrophon	-	115
EIGENE UNTERSUCHUNGEN	sphymographisch, syst.: 70 - 105 mit Mikrophon diast.: 30 - 70		88 51

Die große Schwankungsbreite der Blutdruckwerte einzelner Ratten untereinander, die Durant (1927), Chauntin und Ferris (1932), Leiter (1936) sowie Rubin und Rapport (1937) festgestellt hatten, kann durch die Reaktion der Tiere auf den operativen Eingriff bei der blutigen Meßmethode bzw. durch die Narkose bedingt sein. Die geringfügig höheren Werte von Hall und Hall (1951), Bohle (1953) und Breuninger (1956) können durch unterschiedliche Tierstämme, Ernährung aber auch durch die Meßmethode erklärt werden. In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, daß viele Ratten bei den ersten Blutdruckmessungen höhere Werte zeigten als im weiteren Versuchsverlauf, nachdem sie sich an die Manipulationen der Blutdruckbestimmungen gewöhnt hatten. Es zeigt sich also, daß die von uns bestimmten Blutdruckwerte und die von anderen Autoren gefundenen systolischen Werte im wesentlichen in dem gleichen Bereich liegen.

B und C) Nephritiskranke Ratten und Parabiose zwischen Normalratten und nephritiskranken Ratten.

Die diastolischen Blutdruckwerte der an experimenteller Nephritis erkrankten Ratten und ihrer nach Parabiose ebenfalls nierenkrank gewordenen Partnertiere zeigen einen statistisch signifikanten Anstieg im Vergleich zu den Werten vor der Erkrankung. Der Anstieg der systolischen Mittelwerte ist dagegen bei beiden Gruppen nur gering und fällt in den Bereich des statistischen Zufalls. Einzelne Messungen bei den primär nephritiskranken Tieren zeigen jedoch Veränderungen des systolischen Blutdruckes (s. Tabelle A 1-8), die wir bei den sekundär, also nach Parabiose nierenkrank gewordenen Tieren in keinem Fall beobachten konnten. Bei diesen waren auch die Mittelwerte der systolischen und diastolischen Blutdruckmessungen insgesamt geringer angestiegen. Ebenso waren die Proteinurie, die Augenhintergrundsveränderungen und die histologischen Befunde bei den Tieren der Parabiosegruppe schwächer ausgeprägt. Bei den einzelnen Tieren konnten wir indessen keine sichere Beziehung zwischen

dem Blutdruck einerseits und der Proteinurie, den Nierenläsionen und den Augenhintergrundsveränderungen andererseits feststellen. Diese Erscheinung, die auch in der Klinik vorkommen kann (Sarre 1959), zeigt, daß die Stärke der einzelnen Symptome oft voneinander unabhängig ist.

Mit den Ergebnissen unserer systolischen Blutdruckmessungen stehen die Resultate anderer Autoren im Einklang:

So sahen Knowlton und Mitarbeiter 1946 und 1949 an Ratten, die an experimenteller Nephritis erkrankt waren, keinen signifikanten Anstieg des systolischen Blutdruckes während einer Beobachtungszeit von 4 Wochen nach Injektion von Antirattennieren-Serum. Eine Hypertonie entwickelte sich nur bei den Tieren, denen zusätzlich Cortison bzw. DOCA injiziert worden war. Lipman und Mitarb. (1952) fanden bei Ratten, bei denen durch Injektion von Globulin eine sogenannte "nephrotoxische Globulin Nephritis" erzeugt wurde, keine signifikante systolische Blutdrucksteigerung. Auch Schloss (1945) beobachtete bei an akuter Masugi Nephritis erkrankten Ratten keine Blutdrucksteigerung, dagegen fand er bei an chronischer Nephritis erkrankten Tieren eine kurzdauernde Hypertonie bis zu 175 mm Hg, die jedoch mit dem Auftreten der Ödeme wieder verschwand.

Bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang Arbeiten von Heymann und Lund. Diese Autoren fanden (1948) bei 42 nephritiskranken Ratten systolische Blutdruckwerte zwischen 90 und 125 mm Hg und nur bei 2 Tieren einen Anstieg auf 130 und 145 mm Hg systolisch. Bei einer größeren Tierzahl von 230 Ratten beobachteten sie 1951, daß nach intravenöser Injektion von Antiratten-Kaninchen-Serum 74 % der Ratten völlig normotensiv blieben, während 26 % eine geringgradige, passagere Hypertonie zeigten, die sich jedoch nicht fixierte. In einer weiteren Arbeit stellten Heymann und Mitarb. (1952) fest, daß das Ausmaß der Blutdrucksteigerungen und histologischen Nierenveränderungen der an experimenteller Nephritis erkrankten Ratten vom Tierstamm, dem Alter der injizierten Seren und von der Spezies der Antikörper erzeugenden Tiere abhängen.

So konnten sie durch $3\frac{1}{2}$ Jahre alte Seren und durch Verwendung von Antirattennieren-Entenserum häufiger und stärker ausgeprägte Blutdrucksteigerungen erzielen als bei Verwendung von $1\frac{1}{2}$ Jahre alten Seren und Antirattennieren-Serum von Kaninchen. Auch die verschiedenen Tierstämme der Ratten reagierten mit unterschiedlichen Blutdrucksteigerungen bei der experimentellen Nephritis. Die unter diesen besonderen Bedingungen gefundenen "geringgradigen bis ausgesprochenen" systolischen Druckerhöhungen wurden jedoch von den Autoren selbst als schwankend (fluctuating) bezeichnet. Zu einer fixierten Hypertonie scheint es auch hier nicht gekommen zu sein. Bei einer Untersuchung bei 66 Ratten über einen Zeitraum von 30 min bis 96 Stunden nach Injektion von Antirattennieren-Kaninchen-Serum fanden Heymann und Hackel (1952) unter anderem außer vereinzelt geringfügigen Druckerhöhungen unter 140 mm Hg keine Veränderungen des systolischen Blutdruckes. Im Gegensatz dazu fand Wagenhäuser (1954) bei 47 nierenkranken Ratten, die länger als einen Monat lebten, 38 Tiere mit einer ausgesprochenen Hypertonie, d.h. 38 Tiere, deren Blutdruck, mehrfach gemessen, systolisch über 140 mm Hg lag. Bei 12 dieser 38 Tiere zeigten sich allerdings auch nur kurzdauernde und unregelmäßig auftretende Blutdrucksteigerungen. Der Druckanstieg erfolgte bei den Tieren, die nur geringe Mengen an Serum (0,5 - 1,5 ml) erhalten hatten, erst in der 3. Woche und fiel nach 13 - 15 Wochen wieder auf die Ausgangswerte zurück. Dagegen trat nach Injektion von 2 - 3 ml Serum die Hypertonie schon nach 1 Woche auf, hielt bis zu maximal 25 Wochen an, war aber unregelmäßig in ihrem Verlauf.

Auch Dutz und Mitarbeiter (1954) fanden mit der plethysmographischen Meßmethode bei 16 Ratten, die an experimenteller Nephritis erkrankt waren, einen signifikanten Blutdruckanstieg von 95 auf 115 mm Hg mit den höchsten Werten 7 bis 14 Tage nach der Nephrotoxininjektion.

Moeller und Pfeiffer (1950) sahen bei 7 nierenkranken Ratten eine deutliche Blutdrucksteigerung (plethysmographisch gemessen), die im Mittel zwischen 20 und 30 mm Hg lag.

Pfeiffer und Mitarbeiter (1954) konnten bei 12 an Nephritis erkrankten Ratten eine der Albuminurie oftmals parallel gehende Blutdrucksteigerung zwischen 10 und maximal 60 mm Hg beobachten.

Auch Fishberg (1954) beschreibt das Auftreten der Hypertonie neben der Proteinurie, Zylindrurie, renaler Insuffizienz mit Azotämie, Hypoproteinaemie und Lipaemie als charakteristisch für das klinische Bild der Masugi Nephritis der Ratte.

Bei kritischer Beurteilung dieser Arbeiten findet sich indessen keine überzeugende Beobachtung dafür, daß es bei den an Masugi nephritiskranken Ratten zu einer sich manifestierenden systolischen Blutdrucksteigerung kommt. Insbesondere bei den eingangs erwähnten Fehlerquellen der plethysmographischen Messung lassen sich systolische Erhöhungen von nur 20 - 30 mm Hg, die zudem nur über kurze Zeiträume gemessen wurden, eher als vorübergehende Blutdruckschwankungen und nicht als fixierte nephrogene Hypertonieformen bezeichnen.

Schwer zu erklären sind die von Wagenhäuser (1954) beobachteten Blutdrucksteigerungen. Insbesondere die Erscheinung, daß die Hypertonie bei den Ratten nach hohen Nephrotoxingaben früher auftrat und auch länger anhielt als nach Injektion kleiner Nephrotoxinmengen, können wir nicht bestätigen. Bei zahlreichen Untersuchungen in unserem Labor wurden nach Gaben von 2 - 3 ml nephrotoxischen Serums regelmäßig schwerste Nephrosen beobachtet, wobei die Tiere stets binnen weniger Tage zugrunde gingen.

Heymann und Lund fanden kurzfristige, deutliche Blutdrucksteigerungen erst nach Verwendung eines besonderen Ratten-

stammes und Serums (Ente), bei anderen Untersuchungen von 235 nierenkranken Ratten fanden sie keine Erhöhung der systolischen Werte.

Bemerkenswerterweise fanden wir zwar keine sich manifestierende systolische Blutdrucksteigerung, aber doch kurzfristige Blutdruckerhöhungen bei einzelnen Tieren und vor allem eine statistisch signifikante Steigerung der diastolischen Werte im Kollektiv. Nun ist es für den Renin-Hypertensin Mechanismus bezeichnend, daß er - wie eingangs schon erwähnt - durch Engstellung der Arteriolen gerade den diastolischen Blutdruck erhöht. So ist es auch in der Klinik bei der menschlichen Nephritis der diastolische und nicht der systolische Wert, der über das Ausmaß und das Fortschreiten dieser Erkrankung den wichtigsten Aufschluß gibt. Nicht selten kann man dabei systolisch nur geringe, aber diastolisch hohe Druckanstiege beobachten. Wir interpretieren daher die Erhöhung der diastolischen Werte unserer nierenkranken Ratten als Folge des in Funktion getretenen Renin-Hypertensin Mechanismus. Auch die von uns und anderen Autoren beobachteten kurzfristigen systolischen Blutdrucksteigerungen lassen sich als Ausdruck einer vorübergehenden Mehrausschüttung von Renin erklären.

Im Gegensatz zur Ratte erzeugt die Masugi Nephritis beim Kaninchen, wie das bereits (1933) von Masugi beobachtet wurde und später von Ehrich (1937), Arnolt und Mitarb. (1937), Hamori und Koranyi (1938), Mörs (1939) und Sarre (1939) beschrieben wurde, mit Regelmäßigkeit eine systolische Blutdrucksteigerung von etwa 30 - 70 mm Hg. Es müßten sich also die durch das Masugi Experiment hervorgerufenen anatomischen Veränderungen bei der Ratte von denen des Kaninchens in der Art unterscheiden, daß sie nur zu geringer bzw. nur kurzfristig starker Herabsetzung des Durchströmungsdruckes in den Nieren führen und somit nur diastolische bzw. kurzfristige systolische Blutdrucksteigerungen auszulösen vermögen. Tatsächlich bestehen histologisch deutliche Unterschiede zwischen der Masugi Nephritis der Ratte und der des Kaninchens. Die Nephritis beim

Kaninchen zeigt eine starke Proliferation der Kapillarschlingen mit extrakapillären Wucherungen des parietalen Kapselblattes (Halbmondbildungen). Die histologischen Veränderungen bei der Ratte weisen eine wesentlich geringere Proliferation und Lumeneinengung der Kapillarschlingen auf, bei ausgeprägter Beteiligung der Basalmembran und des Mesangiums.

Die histologischen Veränderungen beim Kaninchen stehen demnach dem Bild der menschlichen Glomerulonephritis wesentlich näher als die histologischen Veränderungen bei der experimentellen Rattennephritis.

So führt möglicherweise die im Vergleich zum Kaninchen geringere Proliferation in den Glomerula der Ratten zu diastolischen bzw. vereinzelter, passageren systolischen Blutdruckerhöhungen. Auch der bei der menschlichen Nephritis so gefürchtete circulus vitiosus: Nephritis-Hypertonie-Verstärkung der Nephritis, konnte in keinem Fall beobachtet werden und scheint nicht zum Krankheitsbild dieses Modell-experimentes zu gehören. In einigen Fällen konnten wir beobachten, daß es nach Verabfolgung kleiner Dosen eines mittelstarken Antiserums zu wochenlanger Proteinurie und allen anderen klinischen Zeichen einer chronischen Nephritis kam, daß sich die Tiere nach einiger Zeit aber doch wieder erholten und schließlich klinisch keine pathologischen Symptome mehr zeigten.

Auch diese Erscheinung, die auf die besondere Reaktionsweise der Ratten im immunologischen Experiment hinweist, zeigt, daß das Masugi Experiment bei der Ratte zwar viele Parallelen mit der Nephritis beim Menschen aufweist, aber in seinem Verlauf und damit in seiner Prognose einer eigenen Gesetzmäßigkeit folgt.

D) Parabiose zwischen Normalratten

Die Blutdruckmessungen an 14 gesunden Inzuchtratten über einen Zeitraum von 21 Wochen nach ihrer parabiotischen Vereinigung ergaben eine außerordentliche Beständigkeit der systolischen Werte, die im Normbereich blieben. Die diastolischen Werte dagegen zeigten einen Abfall, der statistisch signifikant ist und durch die veränderten kreislaufdynamischen Verhältnisse zu erklären ist. Alle Tiere zeigten noch über die Versuchszeit hinaus klinisch Wohlbefinden und ließen keine Zeichen einer Parabioseintoxikation erkennen. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen stehen die Resultate anderer Autoren.

Hall und Hall (1951, 1956) fanden bei parabiotischer Vereinigung gesunder, genetisch ungleicher Ratten bei jeweils einem Partner das Auftreten einer malignen Hypertonie, begleitet von renaler und kardialer Hypertrophie zusammen mit Periarteriitis nodosa, rheumatischen und myocardialen Veränderungen.

Die gleichen Autoren beobachteten bei jeweils einem Tier eine Plethora und bei dem dazugehörigen Partnertier eine Anaemie. Sie sehen als primäre Ursache dieser Parabioseintoxikationserscheinungen Blutdruckdifferenzen der beiden Tiere an.

Isolde Zwecker (1952) beobachtete bei ihren Parabiosetieren neben Kachexie des einen und Hyperaemie des anderen Tieres auch arterielle Schäden an Herzen und Mesenterialgefäßen, ähnlich den von Hall und Hall beschriebenen, die diese durch das Auftreten einer malignen Hypertonie erklärten.

Rosanna und Mitarb. (1952) beobachteten bei einem Parabiont (weißer Parabiont) einen niederen Blutdruck von etwa 70 mm Hg und beim entsprechenden Partnertier (roter Parabiont) einen hohen Blutdruck von durchschnittlich über 100 mm Hg außer den anderen Zeichen der Parabioseinkompatibilität wie Erythroblastose und Knochenmarksnekrobiose. Turiaf, Zizine und Sors (1954) sahen nach parabiotischer Vereinigung von

genetisch ungleichen Wistarratten bei jeweils einem Tier systolische Blutdrucksteigerungen von vorher 90 - 120 mm Hg bis auf maximal 170 mm Hg. Die hypertonischen Tiere zeigten autoptisch renale und kardiale Hypertrophien mit Gefäßschädigungen an Arteriolen und Kapillaren. Grundlegende Untersuchungen (Huff 1950, Finerty 1952, Pfeiffer und Mitarb. 1960) der letzten Jahre haben nun ergeben, daß die Erscheinungen der Parabioseintoxikation durch immunologische Unverträglichkeiten im Sinne von Antigen-Antikörper Reaktionen bedingt sind. Dabei bilden die Parabiosetiere gegen das als Antigen empfundene körperfremde Eiweiß des jeweiligen Partners Antikörper, wodurch es zur Antigen Antikörper Reaktion bzw. Parabioseinkompatibilität kommt. Die Tatsache, daß das Auftreten von Hypertonie bzw. Hypotonie neben anderen Unverträglichkeitsreaktionen nur bei genetisch ungleichen Partnertieren gefunden wurde, während unsere genetisch homologen Parabiosetiere keinerlei Veränderungen des Blutdruckes oder Zeichen einer Erkrankung zeigten, läßt darauf schließen, daß die von den oben erwähnten en Autoren beobachteten Blutdruckveränderungen auch nur ein Symptom der Parabioseinkompatibilität sind. Unsere Ergebnisse werden bestätigt durch Untersuchungen von Detwyler und Mitarb. (1962), die bei 14 genetisch homologen Parabiosepaaren unter genau definierten Parabioseverhältnissen (Katheter) Messungen des systolischen Blutdruckes, der Haematokritwerte und der ausgetauschten Blutvolumina durchführten. Hierbei fanden diese Autoren nicht nur, daß die in Parabiose ausgetauschten Blutvolumina der Partnertiere praktisch nach beiden Seiten identisch sind (bei gegenseitiger Ausgleicheung der Haematokritwerte), sie stellten auch eine Annäherung der Blutdruckwerte zwischen den einzelnen Partnern fest. Eine Hypertonie oder eine Hypotonie wurde nicht beobachtet.

Auch Grollmann und Rule (1943) stellten fest, daß Ratten mit unterschiedlichen systolischen Blutdruckwerten auch nach ihrer parabiologischen Vereinigung dieselben Blutdruckwerte wie vor der Parabiose aufweisen. Es lassen sich somit die von den anderen Autoren (Hall und Hall 1951 und 1956,

Rosanna und Mitarb. 1952, Turiaf und Mitarb. 1954) geschilderten Beobachtungen, daß bei genetisch ungleichen Tieren der eine Partner hypertonisch und der andere hypotonisch wird, nur im Sinne einer durch immunologische Inkompatibilität ausgelösten Störung des Gefäßregulationsmechanismus erklären.

V. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden Blutdruckuntersuchungen an nephritischen Einzeltieren und Parabiosepaaren durchgeführt und mit Blutdruckmessungen an gesunden Ratten verglichen. Zusammen mit diesen Bestimmungen wurden Proteinurie, Retinopathie und Glomeruluslaesionen geprüft. Im einzelnen führten unsere Versuche zu folgenden Ergebnissen:

1. An 30 gesunden Ratten ergaben sich bei 76 Blutdruckmessungen Mittelwerte von systolisch 88 ± 8 mm Hg und diastolisch 51 ± 9 mm Hg. Der niedrigste systolische Wert lag bei 70 mm Hg, der höchste bei 105 mm Hg. Der diastolische Meßbereich erstreckte sich von 30 bis 50 mm Hg.
2. Bei 8 nierenkranken Ratten wurden am 1., 3. und 7. Tag nach Injektion des nephrotoxischen Serums Blutdruckmessungen vorgenommen und Mittelwerte von systolisch 99 ± 21 mm Hg und diastolisch 64 ± 18 mm Hg gefunden. Bei dem Vergleich mit den Blutdruckwerten vor der Nephrotoxininjektion ergibt sich ein signifikanter Anstieg des diastolischen Wertes, während die systolische Erhöhung von 11 mm Hg in den Bereich des statistischen Zufalls fällt.
3. 8 nierenkranke Ratten wurden am 8. Tag mit gesunden Partnern parabiotisch vereinigt. Bei beiden Partnern wurde während der folgenden 28 Tage der Blutdruck gemessen. Der Blutdruck der primär nephritischen Tiere zeigte während dieses Zeitraumes keine weiteren Veränderungen mehr. Bei den primär gesunden Parabionten, die einen Blutdruck von systolisch 91 ± 9 mm Hg und diastolisch 56 ± 6 mm Hg hatten, trat nach der Operation ein Anstieg auf systolisch 96 ± 10 mm Hg und diastolisch 63 ± 4 mm Hg ein. Auch hier ist nur der Anstieg des diastolischen Wertes signifikant.

4. Proteinurie, Retinopathie und Glomeruluslaesion waren bei allen nephritiskranken Tieren nachzuweisen. Die Veränderungen waren ebenso wie in früheren Untersuchungen von Pfeiffer und Mitarb. (1954 und 1960) bei den primär nierenkranken Parabionten stärker ausgeprägt als bei den primär gesunden Partnertieren. Proteinurie, Retinopathie und anatomische Nierenlaesion einerseits sowie Blutdruckveränderungen andererseits zeigten keine eindeutige Korrelation zueinander.
5. Die eigenen Resultate wurden mit den Ergebnissen im Schrifttum verglichen. Die pathogenetischen Mechanismen, die zu den Blutdruckveränderungen führen, wurden diskutiert. Die diastolischen Blutdrucksteigerungen sind nach unserer Ansicht wahrscheinlich die Folge einer vermehrten Reninausschüttung.
6. Bei 14 gesunden Ratten wurde vor der Parabioseoperation ein Blutdruck von systolisch 85 ± 7 mm Hg und diastolisch 49 ± 9 mm Hg gefunden. Diese Tiere wurden zu 7 "gesunden" Paaren vereinigt und über 21 Wochen beobachtet. Dabei ergab sich für den gesamten Beobachtungszeitraum ein Mittelwert von systolisch 81 ± 8 mm Hg und diastolisch 42 ± 12 mm Hg. Beide Blutdruckwerte fallen also nach der Parabioseoperation ab. Der Abfall des diastolischen Wertes ist signifikant; er wurde auf die veränderten kreislaufdynamischen Verhältnisse zurückgeführt.

IV. Literatur

- Arnolt, W.M., R.J. Kellar and G.D. Mathew:
Experimental glomerulonephritis produced
by use of specific sera.
Edinbgh. Med. J. 43:233 (1936)
- :
Hypertension associated with experimental
nephritis.
Edinbgh. Med.J. 44:205 (1937).
- Biron, P., E. Koiw, W. Novaczynski, J. Brouillet, J. Genest:
The effects of intravenous infusions of
valine-5-angiotensin II and other pressor
agents on urinary electrolytes and
corticosteroides including aldosterone.
J.Clin.Investigat. 40:338 (1961).
- Blair-West, J.R., J.P. Coghlan, D.A. Denton, J.R. Goding,
J.A. Munro, R.E. Peterson, M. Wintour:
Humoral stimulation of adrenal cortical
secretion.
J.Clin.Invest. 41 : 1606 - 27 (1962).
- Byrom, F., B. and C. Wilson:
A plethysmographic method for measuring
systolic blood pressure in the intact rat.
J. Physiol. 93 : 301 - 4 (1938).
- Benacerraf, B., J. Potter, R. Mc. Clustey and F. Miller:
The pathologic effects of intravenously
administered soluble antigen-antibody complexes
J. Exp. Med. 111 : 195 - 200 (1960)
- Bohle, A.:
Kritischer Beitrag zur Morphologie einer
endokrinen Nierenfunktion und deren Bedeutung
für den Hochdruck.
Habilitationsschrift 12.Juli 1953 Heidelberg.
- Böhle, E. und H. Fischer:
Eine kolorimetrische Routinemethode zur Be-
stimmung kleiner Eiweißmengen in Körper-
flüssigkeiten und Geweben.
Klin. Wschr. 31 : 798 (1953)
- Braun-Menendez, E., J.C. Fasciolo, L.F. Leloir, J.M. Munoz:
Substance causing renal hypertension.
J. Physiol. 98 : 283 (1940).
- Brecht, H. und P. Boucke:
Ein neuer Pulsabnehmer für Kleintiere.
Arch. exp. Path. und Pharm : 217 : 399 (1953).
- Breuninger, H.: Methode zur unblutigen Messung des Blut-
druckes an Kleintieren.
Arzneimittelforschung 6: 222-25 (1956).

- Bunster, E. und R.K. Meyer: An improved method of parabiosis.
Anat. Record. 57 : 339 (1933).
- Carpenter, C.C.J., J.O. Davis, C.R. Ayers:
Concerning the role of arterial baroreceptors
in the control of aldosterone secretion.
J. Clin. Invest. 40 : 1160-71 (1961).
- Chauntin, A. and Ferris, E.B.: Experimental renal insufficiency produced by partial nephrectomy.
Arch. Intern. Med. 49 : 767 (1932).
- Detwyler, W., W. Müller-Ruchholtz, E.F. Pfeiffer: Etude des conditions hémodynamiques dans l'anastomose artérioveineuse de deux rats. Contribution à l'étude de l'intoxication parabiologique.
Arch. int. Pharm., 1962, CXXXIL, No 3-4.
- Durant, R.R.: Bloodpressure in Rat.
Am. J. Physiol. 81 : 679 (1927).
- Dutz, H., H. Rossa, K. Voigt: Beeinflussung des Verlaufes der experimentellen Rattenephritis durch Phenyl-aethyl-barbitursäure.
Zschr. f.d.ges. Inn. Ned. und Grenzgeb. Heft 10 : 502 (1954).
- Ehrich, W.E.: Cytotoxic glomerular nephritis in rabbits non allergic condition.
Proc. Soc. exp. Biol.: 35:576 (1937).
- Ehrich, W.E., Forman, C.W., J. Seifer: Diffuse glomerular nephritis and lipid nephrosis.
Arch. Path. 54: 463 (1952).
- Faber, L.: Fortlaufende Serumeiweißbestimmungen mit der Papierelektrophorese bei der Masugi Nephritis der Ratte.
Inauguraldissertation (1955) Frankfurt a.Main
- Finerty, J.C.: Parabiosis in physiological studies.
Physiolog. Rev. 32 : 277 (1952).
- Fishberg, A.M.: Hypertension and nephritis.
5th edition, p. 558, London, Baillière, Tindall a. Cox. (1954).
- Fisher, R.A.: Statistical Methods for Research Workers.
7. Aufl. London (1938).
- Goldblatt, H., Y. Katt, H. Lewis, E. Richardson:
Studies on experimental hypertension.
XX The Bicassay of Renin. J. exp. Med. 77: 309 (1943).
- : The renal origin of hypertension.
Physiolog. Rev. 27: 120 (1947).

- Goldblatt, H.: The renal origin of hypertension.
Springfield 1949.
- Goormaghtigh, N., K.S. Grimson: Vascular changes in renal
ischemia cell mitosis in media of arteries.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 42: 227-228 (1939).
- Griffiths, J.Q.: Indirect method for determining blood
pressure in small animals.
Proc. Soc. Experiment. Biol. NY: 32:394 (1934).
- Grollmann, A., C. Rule: Experimentally induced hypertension
in parabiotic rats.
Am. J. of Physiol. 138: 587 (1943).
- Gross, F.: Renin und Hypertensinogen, physiologische oder
pathologische Wirkstoffe?
Klin. Wschr. 36: 693 (1958).
- Hall, C.E. and Hall, O.: Production and pathogenesis of
parabiotic hypertension in the rat.
Arch. Path. 51: 527 (1951).
- : The relationship of sodium intake to the
hypertensive hyalinosis syndrome produced in
the rat by parabiosis.
Texas Reports on Biology and Medicine 9:714 (1951).
- : Categories of parabiotic intoxication: further
evidence that the conditions result from unequal
cross transfusion.
Am. J. of Physiol. 184: 155 (1956).
- Hallwachs, O.: Renale Hypertension.
Münchener Med. Wschr. 16 :816 (1963).
- Hamori, A. and A. Koranyi: Der Einfluß der Entnervung
der Nieren auf die Masugi Nephritis.
Zschr. Klin. Med. 133 : 722 (1938).
- Hartwich, A.: Der Blutdruck bei experimenteller Uraemie
und partieller Nierenausschaltung.
Z. ges. exp. Med. 69: 462 (1930).
- Hemprich, R.: Zur Frage der experimentellen Glomerulo-
nephritis.
Zschr. ges. exp. Med. 95: 304 (1935).
- Hermannsdorfer, A.: Experimentelle Nierenstudien an
Parabiose- und Einzelratten. Ein Beitrag zur
Genese der Uraemie und Eklampsie.
Dtsch. Zschr. f. Chirurg. 178: 289 (1923).
- Heymann, W. and H.Z. Lund: Nephrotic syndrom in rats.
Pediatrics 7: 691 (1951).
- : Lipemic nephrosis in rats.
Science 108: 448 (1948).

- Heymann, W. and D.B. Hackel: The early development of anatomic and blood chemistry changes in the nephrotic syndrome in rats.
J. Lab. and Clin. Med. 39: 429 (1952).
- Heymann, W., H.Z. Lund and D.B. Hackel: The nephrotic syndrome in rats, with special reference to the progression of the glomerular lesion and to the use of nephrotoxic sera obtained from ducks.
J. Lab. and Clin. Med. 39: 218 (1952).
- Hieronymi, G., A. Bohle und F. Hartmann: Morphologische und elektrophoretische Untersuchungen bei der Masugi Nephritis der Ratte.
Arch. Kreislaufforschung 18: 34 (1952).
- Houssay, B.A.: Renal hypertension.
Springfield III, 1946.
- Huff, R.L., R. Trautmann, van Dyke: Nature in exchange in parabiotic rats.
Am. J. Physiol. 161: 56 (1950).
- Katzenstein, M.: Experimenteller Beitrag zur Erkenntnis der bei Nephritis auftretenden Hypertrophie des linken Herzens.
Virchows Arch. path. Anat.: 182: 327 (1905).
- Kay, C.F.: Mechanism by which experimental nephritis is produced in rabbits injected with nephrotoxic duck serum.
J. Experim. Med. 72: 559 (1940).
- : The mechanism of a form of glomerulonephritis: nephrotoxic nephritis in rabbits.
Am. J. Med. 204: 483 (1942).
- Knowlton, A., E.N. Loeb, H.C. Stoerk, B. Seegal: The development of hypertension and nephritis in normal and in adrenalectomized rats treated with cortisone.
Proc. Soc. Exp. Biology 72: 722 (1949).
- Knowlton, A., H. Stoerk, B.C. Seegal and E.N. Loeb: Influence of adrenal cortical steroids upon the blood pressure and rate of progression of experimental nephritis in rats.
Endocrinology 38: 315 (1946).
- Koczorek, Kh.R.: Physiologie und Pathophysiologie der Aldosteroninkretion.
aus: "Klinische Anwendung der Aldosteron antagonisten": Seite 8
Herausgegeben von F. Krück, Kh.R. Koczorek, G. Betzien, Georg Thieme Verlag Stuttgart (1962).

- Leiter, L.: The non specific role of pressor substances:
in the plasma of hypertensive patients.
Arch. Intern. Med. 57:729 (1936).
- Lewinsky, F.: Über den Zusammenhang zwischen Nierenschrumpfung
und Herzhypertrophie.
Z. klin. Med. 1: 561 (1880).
- Lipman, R.W., H.U. Marti and D.H. Campbell:
Nephrotoxic globulin nephritis.
A. M. A. Arch. Path. 53: 1 (1952).
- and E.E. Jacobs: Nephrotoxic globulin nephritis.
Arch. Path. 54: 169 (1952).
- Masugi, M.: Über das Wesen der spezifischen Veränderungen
der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin
bzw. das Hepatotoxin. Zugleich ein Beitrag
zur Pathogenese der Glomerulonephritis und der
eklamptischen Lebererkrankung.
Beitrag path. Anat. 91: 82 (1933).
- : Über die experimentelle Glomerulonephritis durch
das spezifische Antinierenserum. Ein Beitrag zur
Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis.
Beitr. path. Anat. 92: 429 (1934).
- Moers, H.: Das Krankheitsbild der tierexperimentellen
Nephritis im akuten Stadium.
Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 183: 475-500 (1939).
- Müller-Ruchholtz, W., A. Schneider, G. Schmidt, G. Rahlwes,
K.H. Ostner, K. Federlin und E.F. Pfeiffer:
Übertragungsversuche zur Lokalisation eines
nephritisauslösenden Faktors bei Ratten.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 1962.
- , W. Dettwyler und E.F. Pfeiffer: Kontinuierlicher Blut-
austausch zwischen unnarkotisierten Ratten
mittels doppelter arterio-venöser Kreuztrans-
fusion.
Z. ges. exp. Med. 135: 368 (1962).
- Moeller, J. und E.F. Pfeiffer: Masugi Nephritis und Renin.
Zschr. klin. Med. 147: 101 (1950).
- Moeller, J.: Humorale Faktoren in der Pathogenese des
menschlichen Hochdruckes.
Arch. f. Kreislaufforschung. 18: 149-300 (1952).
- : Über Hypertensinogen, Blutdruck und Nephrose.
1. Mitt. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 196: 668 (1950).
- Page, J.H.: Nature of arterial hypertension.
J. Missouri M.A. 39 : 237-240 (1942).

- Page, J.H. and A.C. Corcoran: Experimental renal hypertension. Springfield III, 1948.
- Pfeiffer, E.F.: Nachweis, Natur und klinische Bedeutung eines nephritisauslösenden Faktors bei Nierenerkrankungen.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 68 Kongress 1962.
- , K. Schöffling, W. Sandritter, J. Schröder, H. Steigerwald und L. Wolf: Studien zur "Übertragung" der Masugi Nephritis der Ratte. Die "Übertragung" durch kurzdauernde Parabiose, 1. Teil.
Z. exp. Med. 124 : 471 (1954).
- , -, H.E. Bruch und W. Spielmann: Masuginephritis und Serumkomplement der Ratte.
Z. exp. Med. 122 : 446 (1954).
- , W. Sandritter, W. Menk, K. Schöffling, E. Kraus, G. Treser: Weitere Untersuchungen zur Übertragung der experimentellen Glomerulonephritis der Ratte mit Hilfe des Parabioseversuches.
Klin. Wschr. 37 : 524 (1959).
- , H. Ditschuneit, I. Otto, W. Menk, W. Sandritter und O. Schulenburg: Der immunologische Mechanismus der Übertragung von experimenteller Glomerulonephritis und Panophthalmitis mit Hilfe des Parabioseversuches.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 65 : 450 (1959).
- Pfeiffer, E.F., W. Sandritter, K. Schöffling, G. Treser, E. Kraus, W. Menk und M. Hermann: Studien zur Übertragung der Masugi Nephritis der Ratte. II. Die Übertragung durch Parabiose genetisch gleichartiger Partner.
Z. ges. exp. Med. 132 : 436 (1960).
- , J.P. Merrill: Die Autoagression in der Pathogenese der diffusen Glomerulonephritis.
Dtsch. Med. Wschr. 18 : 934-44 (1962).
- Pickering, G.W. and M. Prinzmetal: Some observations on Renin, a pressor Substance contained in normal kidney, together with a method for its biological assay.
Clinical Science : 3 : 211 (1938).
- Rosanna, N., Chute and Sommers: Haemolytic disease and polycythaemia in parabiosis intoxication.
Blood: 7 : 1005-16 (1952).
- Pous, P. and D.R. Drury: Outlying Acidosis due to functional ischaemia.
J. Exp. Med. 49 : 435 (1929).
- Rubin, M. and M. Rapport: Effects of magnesium on vascular spasm in rats.
Arch. Intern. Med. 59 : 714 (1937).

- Sandritter, W., E. Kraus, G. Treser, W. Menk, M. Hermann, K. Schöffling und E.F. Pfeiffer:
Studien zur "Übertragung" der Masugi Nephritis der Ratte. III. Die Übertragung der "chronischen" Glomerulonephritis durch Parabiose genetisch gleichartiger Partner.
Zschr. ges. exp. Med. 132 : 453-467 (1960).
- Sarre, H.J.: Die Durchblutung der Niere bei der experimentellen diffusen Glomerulonephritis.
Dtsch. Arch. klin. Med. 183 : 515 (1939).
- : Pathogenese der menschlichen diffusen Glomerulonephritis.
Dtsch. Med. Wschr. 65 : 1661 (1939).
- und H. Wirtz: Geschwindigkeit und Ort der Antigen Antikörper Reaktion der experimentellen Nephritis.
Dtsch. Arch. klin. Med. 189 : 1 (1942).
- : Nierenkrankheiten, Physiologie, Pathophysiologie, Untersuchungsmethoden, Klinik und Therapie 1959
2. Auflage. Georg Thieme Verl. Stuttgart.
- : Der Mechanismus des renalen Hochdruckes.
Deutsche Med. Wschr. 15 : 714-719 (1961).
- Schöffling, K., E.F. Pfeiffer, K. Retiene, K. Federlin, H. Stroh, S. Nadimi, R. Heintz, W. Sandritter:
Transport und Bindung nephritisauslösender Faktoren bei einseitiger experimenteller Nierenentzündung.
Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 1962.
- , F. Kemper, W. Sandritter, E.F. Pfeiffer: Studien zur Übertragung der Masugi Nephritis der Ratte.
Teil IV. Versuch einer diaplacentaren "Übertragung".
Zschr. ges. exp. Med. 133 : 43-47 (1960).
- Schloss G.: Der Regulationsapparat am Gefäßpol des Nierenkörperchens bei der Masugi Nephritis der Ratte.
Helv. Med. Acta 12 : 777 (1945).
- Schwab M., R. Schröder, C. Schattenfroh und R.M. Schütz:
Sekundärer Aldosteronismus unter dem Bilde des Conn Syndroms bei einseitiger Nierenstenose.
Dtsch. med. Wschr. 16 : 814 (1963).
- Seegal B.C., M. Bevans: The production of glomerulonephritis by immunologic methods.
J. of chronic diseases 5 : 153 (1957).
- Smadel, J.E.: Experimental nephritis in rats induced by injections of antikidney serum:
I. Preparation and immunological studies of nephrotoxin.
J. Exper. Med. 64 : 921 (1936).

- and L.E. Farr:

Experimental nephritis in rats induced by
injections of antikidney serum:
II. Clinical and functional studies.
J. Exper. Med. 65 : 527 (1937).

Student, A.: The Probable Error of the Mean.
Biometrika (London) 6. (1908).

Swift, H.E. and J.E. Smadel:
Experimental nephritis in rats induced by
injections of antikidney serum : Prevention of
injurious effects of nephrotoxin in vivo by
kidney extract.
J. Exper. Med. 65 : 557 (1937).

Tigerstedt, R. und P.G. Bergmann:
Niere und Kreislauf.
Skandinav. Archiv f. Physiol. 8 : 223-271 (1898).

Tsui, S.: Ein Beitrag zur Frage der immun-cytotoxischen
Glomerulonephritis.
Beitr. Path. Anat. 98 : 425 (1936).

Turiaf, J., Zizine, L. et Ch. Sors:
L 'hypertension arterielle et les lesions
vasculohumorales du rat en parabiose.
La Presse Medicale 62 : 57 (1954).

Van Dyke, D.C. and R.L. Huff:
Epilation in non irradiated member of parabio-
tically united rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 72 : 266-70 (1949).

Wagenhäuser, F.:
Über die Besonderheiten der Masugi-Nephritis
bei der Ratte.
Inaugural Dissertation. Zürich 1954.

Weiss, A.: Weitere Beiträge zur Frage der experimentellen
Glomerulonephritis.
Beitr. Path. Anat. 96 : 111 (1935).

Wilson, C.: Renal factors in the production of hypertension.
The Lancet 19,26 : 576 and 632 (1953).

Zwecker, I.T.:
Cardiovascular lesions as a result of joining
rats in parabiosis.
Arch. Path. 54: (1952).

A n h a n g

Tabellen A1 - A 10

Zusammenstellung der Einzelresultate
sämtlicher Versuchstiere.

PARABIOSEPAAR NR. 1A - TIER

	TAGE	BLUTDRUCK (mm Hg)	PROTEINURIE (mg / ml)	AUGENBEFUND
KONTROLLPERIODE	1	95/60	0,10	-
	3	90/50	0,20	-
	5	80/40	0,20	-
ZEIT NACH NEPHROTOXININJEKTION	1	80/40	0,20	-
	3	80/50	0,30	-
	7	110/80	0,27	-
ZEIT NACH PARABIOSEOPERATION	6	110/70	0,28	+++
	12	100/60	0,27	-
	18	90/50	0,26	+++
	24	110/80	0,26	-
	28	-	-	-

HISTOLOGISCHER BEFUND

II - III

B - TIER

KONTROLLPERIODE	1	100/60	0,10	-
	3	100/60	0,05	-
	5	90/50	0,06	-
ZEIT NACH PARABIOSEOPERATION	6	110/80	0,06	-
	12	100/70	0,10	++/+++
	18	100/70	0,20	++
	24	105/60	0,25	-
	28	-	-	-

HISTOLOGISCHER BEFUND

I - II

ÜBERLEBENSZEIT

25 TAGE

PARABIOSEPAAR NR. 2

A - TIER

	TAGE	BLUTDRUCK (mm Hg)	PROTEINURIE (mg / ml)	AUGENBEFUND
KONTROLLPERIODE	1	80/50	0,10	-
	3	90/60	0,10	-
	5	90/50	0,15	-
ZEIT NACH NEPHROTOXININJEKTION	1	100/60	0,20	-
	3	100/70	0,25	-
	7	90/60	0,39	-
ZEIT NACH PARABIOSEOPERATION	6	90/60	0,45	++/+++
	12	90/60	0,60	-
	18	100/60	0,90	++/+++
	24	-	-	-
	28	-	-	-

HISTOLOGISCHER BEFUND

II - III

B - TIER

KONTROLLPERIODE	1	90/60	0,20	-
	3	80/50	0,10	-
	5	85/50	0,20	-
ZEIT NACH PARABIOSEOPERATION	6	90/60	0,30	-
	12	90/60	0,50	++
	18	90/60	0,48	++
	24	-	-	-
	28	-	-	-

HISTOLOGISCHER BEFUND

II

ÜBERLEBENSZEIT

20 TAGE

PARABIOSEPAAR NR. 3

A - TIER

	TAGE	BLUTDRUCK (mm Hg)	PROTEINURIE (mg / ml)	AUGENBEFUND
KONTROLLPERIODE	1	90/60	0,05	-
	3	80/40	0,10	-
	5	80/40	0,06	-
ZEIT NACH NEPHROTOXININJEKTION	1	90/60	-	-
	3	80/40	-	-
	7	90/60	1,83	-
ZEIT NACH PARABIOSEOPERATION	6	90/60	1,83	-
	12	180/120	0,12	++
	18	90/60	0,48	++
	24	-	-	-
	28	-	-	-

HISTOLOGISCHER BEFUND

III

B - TIER

KONTROLLPERIODE	1	85/50	0,10	-
	3	85/50	0,05	-
	5	90/60	0,09	-
ZEIT NACH PARABIOSEOPERATION	6	95/60	0,16	-
	12	90/60	0,30	+ / ++
	18	90/50	0,04	++
	24	-	-	-
	28	-	-	-

HISTOLOGISCHER BEFUND

II

ÜBERLEBENSZEIT

20 TAGE

PARABIOSEPAAR NR. 4

A - TIER

	TAGE	BLUTDRUCK (mm Hg)	PROTEINURIE (mg / ml)	AUGENBEFUND
KONTROLLPERIODE	1	90/45	0,15	-
	3	75/40	0,10	-
	5	90/40	0,25	-
ZEIT NACH NEPHROTOXININJEKTION	1	80/40	-	-
	3	90/60	-	-
	7)	90/60	0,50	-
ZEIT NACH PARABIOSEOPERATION	6	95/60	0,65	++/+++
	12	-	-	-
	18	-	-	-
	24	-	-	-
	28	-	-	-

HISTOLOGISCHER BEFUND

III

B - TIER

KONTROLLPERIODE	1	90/60	0,12	-
	3	85/50	0,08	-
	5	90/60	0,14	-
ZEIT NACH PARABIOSEOPERATION	6	90/60	0,28	+
	12	-	-	-
	18	-	-	-
	24	-	-	-
	28	-	-	-

HISTOLOGISCHER BEFUND

II

ÜBERLEBENSZEIT

8 TAGE

PARABIOSEPAAR NR. 5

A - TIER

	TAGE	BLUTDRUCK (mm Hg)	PROTEINURIE (mg / ml)	AUGENBEFUND
KONTROLLPERIODE	1	90/50	0,20	-
	3	99/50	0,10	-
	5	90/40	0,20	-
ZEIT NACH NEPHROTOXININJEKTION	1	100/60	-	-
	3	100/60	0,30	-
	7	100/60	0,40	-
ZEIT NACH PARABIOSEOPERATION	6	100/60	0,85	++
	12	100/70	0,90	-
	18	100/60	0,85	++/+++
	24	100/60	0,75	-
	28	90/60	-	++/+++

HISTOLOGISCHER BEFUND

II - III

B - TIER

KONTROLLPERIODE	1	95/60	0,10	-
	3	100/70	0,10	-
	5	90/50	0,16	-
ZEIT NACH PARABIOSEOPERATION	6	100/60	0,14	-
	12	100/60	0,50	-
	18	100/70	0,45	++/+++
	24	90/60	0,50	-
	28	90/50	-	++

HISTOLOGISCHER BEFUND

II

ÜBERLEBENSZEIT

29 TAGE

PARABIOSEPAAR NR. 6

A - TIER

	TAGE	BLUTDRUCK (mm Hg)	PROTEINURIE (mg / ml)	AUGENBEFUND
KONTROLLPERIODE	1	80/40	0,01	-
	3	85/40	0,05	-
	5	90/40	0,07	-
ZEIT NACH NEPHROTOXININJEKTION	1	80/40	-	-
	3	80/40	0,35	-
	7	110/80	0,40	-
ZEIT NACH PARABIOSEOPERATION	6	100/60	0,58	++/+++
	12	100/80	0,70	-
	18	160/120	0,91	+++
	24	100/70	0,80	-
	28	95/70	-	++/+++

HISTOLOGISCHER BEFUND

II

B - TIER

KONTROLLPERIODE	1	100/60	0,14	-
	3	95/50	0,06	-
	5	100/60	0,05	-
ZEIT NACH PARABIOSEOPERATION	6	100/60	0,08	-
	12	110/70	0,30	-
	18	100/70	0,45	++/+++
	24	105/60	0,60	-
	28	100/60	-	++/+++

HISTOLOGISCHER BEFUND

II - III

ÜBERLEBENSZEIT

30 TAGE

PARABIOSEPAAR NR. 7

A - TIER

	TAGE	BLUTDRUCK (mmHg)	PROTEINURIE (mg / ml)	AUGENBEFUND
KONTROLLPERIODE	1	100/60	0,05	-
	3	100/60	0,10	-
	5	100/50	0,07	-
ZEIT NACH NEPHROTOXININJEKTION	1	80/40	-	-
	3	80/40	0,40	-
	7	90/60	0,70	-
ZEIT NACH PARABIOSEOPERATION	6	90/60	1,50	+++
	12	80/50	1,80	++/+++
	18	90/60	1,84	++/+++
	24	80/50	1,60	-
	28	80/50	-	+++

HISTOLOGISCHER BEFUND

II

B - TIER

KONTROLLPERIODE	1	85/40	0,10	-
	3	90/60	0,05	-
	5	90/60	0,20	-
ZEIT NACH PARABIOSEOPERATION	6	90/60	0,08	-
	12	110/80	0,55	++/+++
	18	100/60	0,65	+++
	24	90/60	0,70	-
	28	90/60	-	+++

HISTOLOGISCHER BEFUND

I - II

ÜBERLEBENSZEIT

29 TAGE

PARABIOSEPAAR NR. 8

A - TIER

	TAGE	BLUTDRUCK (mm Hg)	PROTEINURIE (mg / ml)	AUGENBEFUND
KONTROLLPERIODE	1	70/40	0,05	-
	3	105/50	0,10	-
	5	80/40	0,12	-
ZEIT NACH NEPHROTOXININJEKTION	1	110/70	-	-
	3	120/80	0,30	-
	7	90/60	0,50	-
ZEIT NACH PARABIOSEOPERATION	6	120/80	0,82	++/+++
	12	100/60	0,85	-
	18	100/60	0,80	+ / ++
	24	160/120	0,70	-
	28	160/120	-	++

HISTOLOGISCHER BEFUND

II - III

B - TIER

KONTROLLPERIODE	1	90/60	0,20	-
	3	100/60	0,10	-
	5	90/50	0,26	-
ZEIT NACH PARABIOSEOPERATION	6	90/60	0,28	+
	12	100/70	0,60	-
	18	90/60	0,58	++/+++
	24	90/60	0,50	-
	28	90/60	-	-

HISTOLOGISCHER BEFUND

II

ÜBERLEBENSZEIT

30 TAGE

PARABIOSE-
PAAR

ZEIT NACH PARABIOSEOPERATION
(WOCHEN)

NR. 1	KONTROLLPERIODE (TAGE)											
	1	3	1	4	5	7	9	12	14	18	21	
A - TIER	100/50	90/60	90/50	80/40	85/40	80/50	85/50	80/40	80/40	85/50	70/40	
B - TIER	90/50	85/40	80/40	80/30	80/40	85/40	90/60	95/60	80/40	85/50	90/60	
NR. 2												
A - TIER	80/50	70/40	70/40	80/40	85/50	80/50	70/40	90/60	80/40	80/40	85/50	
B - TIER	80/40	90/60	80/40	100/70	90/60	85/50	85/40	90/60	90/50	90/60	90/60	
NR. 3												
A - TIER	85/50	90/60	90/50	90/40	80/50	110/70	90/60	90/60	85/50	100/70	90/60	
B - TIER	90/60	80/40	90/50	90/50	70/30	85/40	85/50	90/60	90/50	90/50	90/60	
NR. 4												
A - TIER	80/40	90/60	80/40	80/40	95/70	100/70	90/60	85/50	90/50	90/60	80/50	
B - TIER	90/60	90/50	70/30	70/40	90/50	80/40	80/50	90/60	70/40	90/50	80/40	

PARABIOSE- KONTROLLPERIODE
FAAR (TAGE)

ZEIT NACH PARABIOSEOPERATION
(WOCHEN)

NR. 5	1	3	4	5	7	9	12	14	18	21
A - TIER	85/50	90/60	80/40	80/45	85/45	90/60	81/40	90/60	85/60	90/60
B - TIER	90/50	90/60	75/30	80/30	80/40	75/40	80/50	90/60	80/40	80/40

NR. 6

A - TIER	80/40	85/40	75/30	80/40	80/40	90/60	100/70	80/40	85/50	90/60
B - TIER	70/40	70/30	70/40	70/30	70/40	85/50	90/60	85/40	80/40	80/50

NR. 7

A - TIER	80/40	90/60	90/50	90/40	90/50	85/40	80/40	100/60	90/60	85/50
B - TIER	85/40	90/50	85/50	80/40	90/50	90/60	80/40	90/60	85/50	80/40

Lebenslauf

Am 22. Februar 1936 wurde ich in Frankfurt am Main als Sohn der Zahnärzte Fritz Lotz und Lisa Lotz, geborene Merz, geboren.

Meine Einschulung erfolgte im Jahre 1942 in Frankfurt. Von 1943 bis 1945 war ich in Biberach an der Riß evakuiert und besuchte die dortige Grundschule. Nach dem Kriege wieder nach Frankfurt zurückgekehrt, ging ich in die Brentano-Schule und anschließend in das humanistische Kaiser Friedrich Gymnasium.

1952, in Untersekunda, wechselte ich in das humanistische Lessing-Gymnasium und erhielt dort am 7. März 1956 das Zeugnis der Reife. Vom 1. Oktober 1953 bis 30. September 1954 besuchte ich in Abendkursen die Berlitz Sprachschule und bestand dort die Dolmetscher-Prüfung für Englisch. Am 30.4.1956 immatrikulierte ich mich an der Frankfurter Johann Wolfgang Goethe Universität für Medizin, legte am 28. Februar 1959 die ärztliche Vorprüfung ab und bestand am 26. Juli 1962 das medizinische Staatsexamen. Am 3. August 1962 schloß ich die Ehe mit der Ärztin Ute Beuchelt.

Frankfurt am Main, den 18.12.1963

Werner Lotz.



Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Blutdruckmessungen an gesunden und nephritiskranken Ratten im Einzelexperiment und im Parabioseversuch

in der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt/Main unter Leitung von Herrn Dozent Dr. K. Schöffling mit Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. E.F. Pfeiffer, Herrn Dr. H. Ditschuneit, Herrn Dr. K. Federlin und Herrn Dozent Dr. I. Otto ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main, den 18.12.1963

Werner Lotz.

Meine akademischen Lehrer waren:

Anatomie:	Prof. Dr. med. Starck
Histologie:	Prof. Dr. med. Ortmann
Physiologie:	Prof. Dr. med. Wezler
Physiologische Chemie:	Prof. Dr. med. Felix
Hygiene:	Prof. Dr. med. Herzberg
Pathologie:	Prof. Dr. med. Sandritter
Pharmakologie:	Prof. Dr. med. Holtz
Gynäkologie:	Prof. Dr. med. Schwenzer
Medizinische Strahlenkunde:	Prof. Dr. med. Rajewsky
Innere Medizin:	Prof. Dr. med. Hoff
Chirurgie:	Prof. Dr. med. Geissendörfer
Neurologie und Psychiatrie:	Prof. Dr. med. Zutt
Augenheilkunde:	Prof. Dr. med. Thiel
Kinderheilkunde:	Prof. Dr. med. de Rudder
Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde:	Prof. Dr. med. Mittermaier
Gerichtliche Medizin:	Prof. Dr. med. Wiethold
Haut- und Geschlechtskrankheiten:	Prof. Dr. med. Landes
Orthopädie:	Prof. Dr. med. Güntz

